



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΣΤΗΝ
ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ**

υπό

ΔΗΜΗΤΡΑΣ ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Prevalence of hereditary and acquired thrombophilia in a cohort of Greek patients with deep vein thrombosis”

Περίληψη

Ο όρος θρομβοφιλία χρησιμοποιείται για να περιγράψει την αυξημένη τάση για φλεβική κυρίως, αλλά και αρτηριακή θρομβοεμβολή λόγω διαταραχής του πηκτικού μηχανισμού. Διακρίνεται σε κληρονομική, που είναι πιο συχνή και επίκτητη μορφή. Η κλινική θρομβοεμβολή είναι τελικά πολυπαραγοντική και συμβαίνει όταν συνυπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου, είτε κληρονομικοί/γενετικοί είτε επίκτητοι.

Σκοπός: Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εκτιμηθεί η επίπτωση της επίκτητης και κληρονομικής θρομβοφιλίας στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση σε ένα δείγμα ελληνικού πληθυσμού, συσχετίζοντάς τους με παράγοντες όπως ηλικία, το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, θέση και αίτιο θρόμβωσης και υποτροπή .

Μέθοδος: Συλλέχθηκαν και καταγράφηκαν αναδρομικά δεδομένα από 100 ασθενείς με αποδεδειγμένη οξεία φλεβοθρόμβωση (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή). Τα δεδομένα περιελάμβαναν χαρακτηριστικά ασθενή, ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης, εργαστηριακό έλεγχο κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας .

Αποτελέσματα: Από τα 100 άτομα που καταγράφησαν στο 52 % ανιχνεύθηκε τουλάχιστον ένας παράγοντας κληρονομικής θρομβοφιλίας και στο 31% επίκτητη θρομβοφιλία, πράγμα που υποδηλώνει ότι η ύπαρξη θρομβοφιλικής διαταραχής αποτελεί ισχυρό παράγοντα εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου. Από τους πίνακες περιγραφής χαρακτηριστικών του υπό μελέτη πληθυσμού και την συσχέτιση κληρονομικής θρομβοφιλίας με παράγοντες όπως ηλικία ≤ 40 ετών, προκλητή /απρόκλητη και κίνδυνο υποτροπής δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την κληρονομική θρομβοφιλία. Ενώ συντελλεί σημαντικά στην ΦΘΝ, δεν αρκεί στις περισσότερες περιπτώσεις για πρόκληση επεισοδίου επιβεβαιώνοντας ότι η κλινική θρομβοεμβολική νόσος είναι πολυπαραγοντική. Για την επίκτητη θρομβοφιλία φαίνεται ότι η παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απρόκλητων θρομβώσεων.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή αποτελεί μια πρώτη προσπάθεια καταγραφής δεδομένων ασθενών με ΦΘΝ στον ελλαδικό πληθυσμό. Υπάρχει ανάγκη για συνέχιση της καταγραφής ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα ειδικά για τον ελληνικό πληθυσμό.

Λέξεις -κλειδιά

Φλεβοθρομβοεμβολική νόσος, θρομβοφιλία, κληρονομική, επίκτητη, επίπτωση

Abstract

The term thrombophilia is used to describe the increased tendency for venous mainly, but also arterial thromboembolism due to disturbance of the coagulation mechanism. It is distinguished into hereditary, which is the most common and acquired form. Clinical thromboembolism is ultimately multifactorial and occurs when multiple risk factors coexist, either hereditary / genetic or acquired.

Aim: The aim of this study was to evaluate the impact of acquired and hereditary thrombophilia on deep vein thrombosis in a sample of the Greek population, correlating them with factors such as age, individual and family history, location and cause of thrombosis.

Method: Retrospective data were collected and recorded from 100 patients with proven acute venous thrombosis (deep vein thrombosis and pulmonary embolism). Data included patient characteristics, individual and family history, thrombosis risk factors, laboratory testing for hereditary and acquired thrombophilia.

Results: Of the 100 individuals recorded in 52%, at least one factor of hereditary thrombophilia was detected and in 31% acquired thrombophilia, suggesting that the presence of a thrombophilic disorder is a strong factor in the development of thromboembolic disease. From the tables describing the characteristics of the study population and the association of hereditary thrombophilia with factors such as age ≤ 40 years, provoked / unprovoked and risk of recurrence did not show a statistically significant difference for hereditary thrombophilia. While it contributes significantly to VTE, it is not sufficient in most cases to provoke an episode confirming that clinical thromboembolic disease is multifactorial. For acquired thrombophilia, the presence of lupus anticoagulant appears to be associated with an increased risk of unprovoked thrombosis.

In conclusion, this study is a first attempt to record data on patients with VTE in the Greek population. There is a need to continue the census in order to draw safe conclusions especially for the Greek population.

Key-words

Venous thromboembolism, thrombophilia, hereditary , acquired, prevalence.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής: Αθανάσιο Γιαννούκα , καθηγητή Αγγειοχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την αμέριστη συμπαράσταση κατανόηση αλλά και καθοδήγηση , καθώς και όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού μου για την προσπάθειά τους σε ολό τον δύσκολο καιρό της πανδημίας να διδάξουν με τον πιο αποτελεσματικό τρόπο εξ απόστασεως και με τεράστια επιτυχία . Ιδιαίτερος,θέλω να ευχαριστήσω την κα Ελευθερία Λευκου , Αιματολόγο και διδάκτωρ Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης για την υποστήριξη και την καθοδήγηση που μου έχει προφέρει καθόλη την διάρκεια εκπόνησης διπλωματικής εργασίας αλλά και ως συνάδελφος για τις πολύτιμες γνώσεις της στην θρομβοφιλία σε κλινικό επίπεδο.

Επίσης, ευχαριστίες για τη συμπαράστασή τους σε πρακτικό επίπεδο και την φιλία τους:Ακτύπη Ανθή Αιματολόγος, Παλασσοπούλου Μαρία Αιματολόγος

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην αγαπημένη μου οικογένεια και ιδίως στην κόρη μου Γεωργιάννα για την κατανόηση και ανοχή τους.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	3
Abstract	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	6
1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ	10
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ	11
ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ V(FV) –ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ LEIDEN	13
ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ II (FII G20210A)	14
ΜΤΗFR ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ – ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΑΙΜΙΑ	15
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗΣ ΑΤΙΠ.....	16
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ C	17
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ S.....	18
ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ	20
ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	20
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΑΦΣ	20
ΚΥΗΣΗ-ΛΟΧΕΙΑ	22
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ	24
ΜΥΕΛΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ	24
1.2 ΠΑΡΟΜΟΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	26
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	33
2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	33
2.2 ΜΕΘΟΔΟΙ	33
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ	33
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ	33
ΠΡΟΚΛΗΤΗ – ΑΠΡΟΚΛΗΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ.....	34
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ – ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ	34
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	35
2.3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	36
ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	36
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ	37
ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ	39
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ	41
ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ	45

ΜΙΚΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ.....	48
ΑΠΟΥΣΙΑ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ	49
2.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	51
3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	53

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Εν Τω Βαθει Φλεβοθρομβωση(ΕΦΘ) αποτελεί σήμερα το 3ο κατα σειρά αίτιο καρδιαγγειακής νόσου παγκοσμίως μετά το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο¹. Οι συχνότερες κλινικές διαταραχές της φλεβοθρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΝ) περιλαμβάνει την επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση(ΕΦΘ) κάτω άκρων, την πνευμονικήεμβολή (ΠΕ) καθώς και θρομβώσεις σε ασυνήθιστες θέσεις όπως κάτω κοίλης, πυλαίας, εγκεφαλικών, μεσεντερίου, νεφρικών,σύνδρομο Budd-Chiari, και φλεβών αμφιβληστροειδούς. Το ποσοστό θνησιμότητας επί ΦΘΝ αγγίζει το 5-10% ενώ το ποσοστό υποτροπής στα 5 χρόνια το 25%².

Κάθε χρόνο στις ΗΠΑ νοσηλεύονται 900.000 ασθενείς λόγω θρομβοεμβολικής νόσου και το 1/3 πεθαίνει. Το ποσοστό θνησιμότητας κατά τον 1ο μήνα είναι για DVT 6% ενώ για ΠΕ 12%³.

Το πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης περιγράφηκε αρχικά τον 13ο αιώνα με την περιγραφή ενός 20 χρονου που παρουσίασε ετερόπλευρο οίδημα δεξιού σφυρού. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε ο όρος “λευκοφλεγμασία/leucophlegmasia” από τον Ιπποκράτη σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρου οιδήματος κάτω άκρων⁴.

Το 1856 ο Rudolf Virchow έδωσε εξήγηση της παθογένειας της θρόμβωσης ως πολυπαραγοντική με την κλασσική τριάδα 1) βλάβη ενδοθηλίου, 2)στάση αίματος, 3) υπερπηκτικότητα. Τα επόμενα 100 χρόνια, η καλύτερη κατανόηση του καταρράκτη της πήξης και η πρόοδος των μοριακών τεχνικών μετέτρεψαν το αξίωμα της υπερπηκτικότητας σε θρομβοφιλία. Ο όρος θρομβοφιλία εισήχθη από τον Egeberg το 1965 , όπου παρουσίασε μέλη Νορβηγικής οικογένειας με φλεβική θρόμβωση από την έλλειψη φυσικού αντιπηκτικού αντιθρομβίνη (ΑΤΙΙΙ)⁵. Σήμερα ο όρος χρησιμοποιείται για αν περιγράψει την τάση για θρομβοεμβολική νόσο λόγω διαταραχής τουπηκτικού μηχανισμού , είτε επίκτητης είτε κληρονομικής. Η θρομβοεμβολική νόσος είναι πολυπαραγοντική και συμβαίνει όταν συνυπάρχουν ταυτόχρονα γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Δηλαδή τα άτομα με θρομβοφιλία μπορεί να βρίσκονται σε συνεχή προθρομβωτική κατάσταση αλλά αυτό ίσως να μην είναι αρκετό για να προκληθεί η θρόμβωση και να χρειάζεται ένας ή και περισσότεροι επίκτητοι παράγοντες κινδύνου όπως το χειρουργείο , κακοήθεια, ηλικία, κύηση , κτλ ⁶

Η κληρονομική θρομβοφιλία διακρίνεται σε 2 κατηγορίες , στην πρώτη υπάρχουν ελαττωμένα επίπεδα φυσικών αντιπηκτικών όπως η αντιθρομβίνη (ΑΤΙΙΙ) η πρωτεΐνη

S(PS), η πρωτεΐνη C (PS), και στην δεύτερη υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα παραγόντων πήξης που σχετίζονται με παρουσία μεταλλάξεων των παραγόντων όπως η μετάλλαξη του παράγοντα V LEIDEN, η μετάλλαξη του παράγοντα II (προθρομβίνη) FII G20210A, τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης που σχετίζονται με μεταλλάξεις του γονιδίου MTHFR και τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII. Οι διαταραχές στην πρώτη κατηγορία είναι σπανιότερες αλλά έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης σε αντίθεση με τις διαταραχές της δεύτερης κατηγορίας που ανευρίσκονται πιο συχνά στον γενικό πληθυσμό αλλά με ηπιότερες θρομβωτικές διαταραχές ⁷.

Η επίκτητη θρομβοφιλία είναι πιο συχνή από την κληρονομική και χαρακτηρίζεται από υψηλότερα ποσοστά υποτροπών διότι μερικά αίτια είναι μη αντιστρεπτά και προδιαθέτουν τον ασθενή σε μια μόνιμη θρομβωτική κατάσταση με υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τέτοιες καταστάσεις είναι τα νεοπλάσματα, αιματολογικές κακοήθειες και το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Παροδικά αίτια επίκτητης θρομβοφιλίας είναι η ακινητοποίηση, χειρουργείο, κύηση, λοχεία, παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, αντισύλληψη ή χρήση ορμονικής υποκατάστασης και μερικές θεραπεύσιμες μορφές καρκίνου.

Τις τελευταίες δεκαετίες ο έλεγχος θρομβοφιλίας έχει αυξηθεί σημαντικά, αλλά το αν τα αποτελέσματα ελέγχου βοηθούν στην περαιτέρω κλινική αντιμετώπιση του ασθενή δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί ^{8,9}

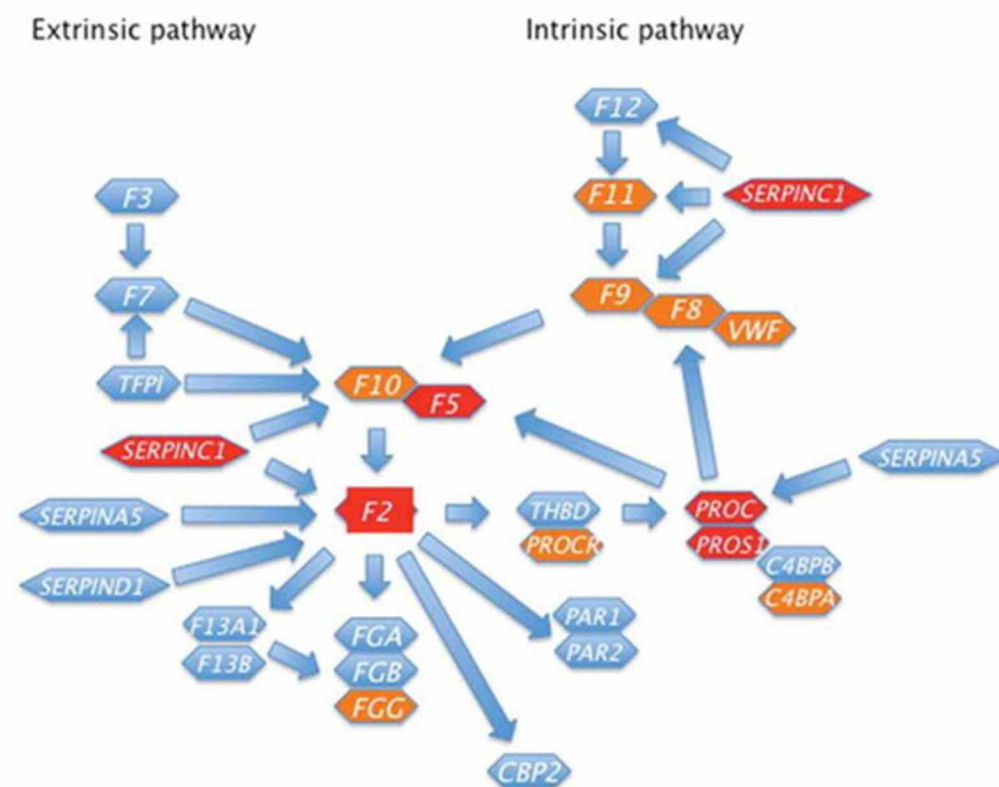
Έλεγχος θρομβοφιλίας εκτελείται πιο συχνά και ενδείκνυται σε ασθενείς με ΦΘΝ σε νεαρή ηλικία, ασθενείς που έχουν υποτροπιάζοντα επεισόδια ή σε ασυνήθης θέσεις καθώς και θετικό οικογενειακό ιστορικό.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ

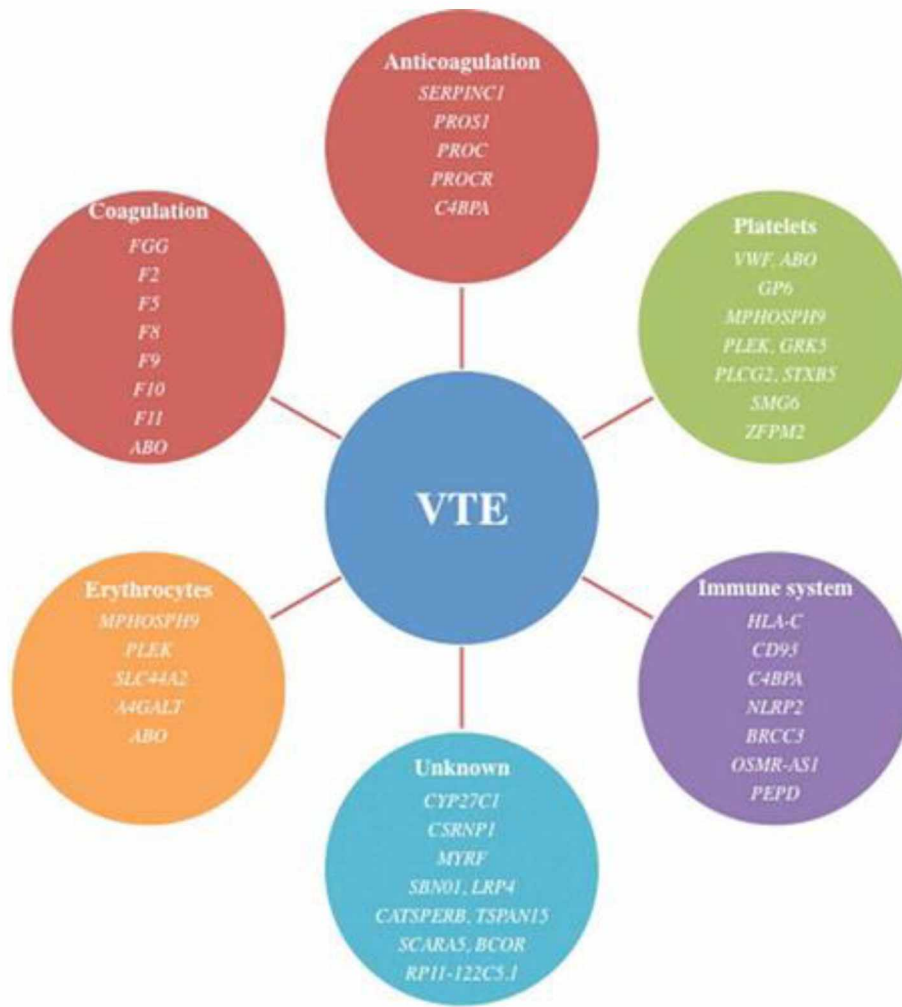
Η εργαστηριακή διερεύνηση της θρομβοφιλίας περιλαμβάνει τα εξής:

1. Γενική αίματος, αριθμό αιμοπεταλίων
2. Μέτρηση χρόνου προθρομβίνης (PT) και μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)
3. Επίχρισμα περιφερικού αίματος
4. Μέτρηση φυσικών αντιπηκτικών: πρωτεΐνη C (PC), πρωτεΐνη S (PS), αντιθρομβίνη (ATIII)
5. Μέτρηση αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-resistance) που σχετίζεται με τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden
6. Μοριακός έλεγχος για μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης (FII G20210A) και FVLEIDEN
7. Έλεγχος για την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου, και αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντισωμάτων έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης (anti-β2-GP1).
8. Μοριακός έλεγχος για χρόνια μυελουπερπλαστικά σύνδρομα, για JAK2 κινάση.

Η έρευνα πάνω στη ΦΘΝ και τη θρομβοφιλία είναι σε εξέλιξη, ενώ συνεχώς εντοπίζονται πολλοί νέοι γενετικοί τόποι που δυνητικά θα μπορούσαν να αποτελούν νέους παράγοντες κληρονομικής θρομβοφιλίας. Στην Εικόνα 1 απεικονίζονται οι πιο πρόσφατες και ασθενέστερες ανακαλυφθείσες θέσεις γονιδίων του καταρράκτη της πήξης που σχετίζονται με ΕΦΘ, οι οποίοι σημειώνονται με πορτοκαλί και οι κλασικοί τόποι θρομβοφιλίας με κόκκινο, σύμφωνα με την GENEMANIA analysis πολλά από αυτά βρίσκονται υπό μελέτη.



Στην Εικόνα 2απεικονίζεται ευρέως το γονιδίωμα αλλά και αναπαραγόμενα γονίδια από τους Lindstrom et al και Klarin et al, που μπορεί να έχουν πιθανή σύνδεση με πρόκληση θρομβοεμβολικής νόσου .



Εικόνα 2. Γονίδια που επιβεβαιωμένα σχετίζονται με ΦΘΝ από μελέτες οικογενειών ή από GWAS μελέτες, ομαδοποιημένες σύμφωνα με την πιθανή σχέση με ΦΘΝ, δηλαδή αντιπηκτικά, πήξη, αιμοπετάλια, ερυθροκύτταρα, ανοσοποιητικό σύστημα και άγνωστα (Zöller et al. Expert Rev Hematol. 2020.)

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΝ(FV) –ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ LEIDEN

Ο παράγοντας FV είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 330kDa που αποτελείται από 6 περιοχές (A1, A2, B, A3, C1, C2) και το γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1 (1q23). Στον καταρράκτη πήξης, η θρομβίνη μαζί με τον παράγοντα Xa ενεργοποιούν τον FV και ο ενεργοποιημένος παράγοντας FVa μαζί με τα ιόντα Ca^{++} αποτελεί απαραίτητο συμπάραγοντα του FXa στο σύμπλεγμα προθρομβινάσης αυξάνοντας τον ρυθμό ενεργοποίησης της προθρομβίνης κατά 10^3 - 10^5 φορές. Από την άλλη, η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) αδρανοποιεί τον ενεργοποιημένο παράγοντα FVa και FVIIIa αναστέλλοντας τον περαιτέρω σχηματισμό θρομβίνης. Η APC διασπά τον FVa στις θέσεις Arg 306, Arg 506 και Arg 679 με κυριότερες τις θέσεις Arg 506 και Arg 306. Έτσι ο FVa μετά την διασπάση του δρά ως συμπάραγοντας της APC και της PS για την αδρανοποίηση του FVIIIa και τον περαιτέρω αιμόσταση αλλά και αντιπηκτική δράση¹⁰.

Η πρωτεΐνη C είναι ένα ενδογενές αντιπηκτικό όπου στην ενεργοποιημένη μορφή (APC) αποδομεί και αδρανοποιεί τον ενεργοποιημένο FVa και FVIIIa. Το 1993 ο Dadlback παρατήρησε ότι μερικά άτομα με ιστορικό θρόμβωσης είχαν με παράταση aPTT που διορθωνόταν με προσθήκη φυσιολογικού πλάσματος. Αυτό κατόπιν ονομάστηκε αντίσταση στην πρωτεΐνη C και οφείλεται σε μετάλλαξη που κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα¹².

Το 1994 περιγράφηκε η μοριακή βλάβη που οδηγεί στην αντίσταση της APC, μια μετάλλαξη στο γονίδιο του παράγοντα V η οποία συνεπάγεται την αντικατάσταση μιας αργινίνης από γλουταμίνη στην θέση 506 (Arg 506 Gln). Αυτό έχει σαν συνέπεια να αδρανοποιείται ο FV LEIDEN 10 φορές βραδύτερα από την APC, αλλά και να σταματά να δρά ως συμπαράγοντας για την αδρανοποίηση του FVIIIa με τελικό αποτέλεσμα δημιουργία θρομβίνης και ανάπτυξης θρόμβου¹¹. Αν η μετάλλαξη συμβεί στην θέση 306 του παράγοντα FV με αντικατάσταση της αργινίνης από γλυκίνη προκύπτει ο παράγοντας FV Hong-Kong, και αν γίνει αντικατάσταση αργινίνης από θρεονίνη προκύπτει ο παράγοντας FV Cambridge οι οποίοι δεν συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης¹⁵. Ο παράγοντας V –Cambridge (FV Cambridge R306T) συνοδεύεται από παθολογική δοκιμασία APCR και φαίνεται ότι ενοχοποιείται για θρομβοφιλική διάθεση. Η μετάλλαξη στον παράγοντα V Hong-Kong (FV Hong-Kong R 306G) αν και έχει περιγραφεί σε ασθενείς με θρομβωτικές εκδηλώσεις συνοδεύεται από φυσιολογική δοκιμασία APCR. Ο απλότυπος FV R2 συνοδεύεται από ελαττωμένα επίπεδα παραγοντα V και ήπια APCR αλλά η συσχέτισή του με αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβώσεων είναι αμφιλεγόμενη. Όταν συνυπάρχει αυτή η παραλλαγή R2 με τον κλασσικό FV LEIDEN έχουμε περαιτέρω αύξηση κινδύνου θρόμβωσης.

Έχει παρατηρηθεί ότι 3-5% των λευκών είναι ετεροζυγώτες ενώ είναι πολύ σπάνιο στον Αφρικανικό και Ασιατικό πληθυσμό¹³.

Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση είναι η πιο συχνή κλινική εκδήλωση θρομβοεμβολής στα άτομα με FV LEIDEN. Ανευρίσκεται στο 20 % των ασθενών με ΕΦΘ. Ο κίνδυνος ΕΦΘ είναι κατά 5-10 φορές υψηλότερος στην ετερόζυγη μορφή και κατά 80 φορές σε ομόζυγη ή σε διπλή ομοζυγωτία.¹⁴

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ II (FII G20210A)

Η προθρομβίνη FII, είναι μία γλυκοπρωτεΐνη 72 KDa, η οποία σύμφωνα με τον καταρράκτη της πήξης μετατρέπεται σε θρομβίνη από την επίδραση του συμπλέγματος της τενάσης που αποτελείται από τον ενεργοποιημένο FXa με ιόντα Ca^{++} και φωσφολιπίδια. Η θρομβίνη έχει βασικές και ποικίλες δράσεις στον μηχανισμό της αιμόστασης, όπως αιμοστατική, αντιπηκτική και ινωδολυτική και όταν παράγεται σε μεγαλύτερες ποσότητες προκαλεί υπερπηκτικότητα και θρομβοεμβολή. Τα γονίδια του FII βρίσκονται στο χρωμόσωμα 11¹⁶.

Το 1996 βρέθηκε μια σημειακή μετάλλαξη από αντικατάσταση γουανιδίνης από αδερίνη στην θέση 20210 του γονιδίου του FII με συνέπεια την επιβράδυνση της αποδόμησης του m RNA της προθρομβίνης και ακολούθως την αύξηση της σύνθεσης της προθρομβίνης. Σε ετερόζυγη μορφή οι ασθενείς έχουν επίπεδα FII κατά 30 % υψηλότερα που αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης κατά 2-4 φορές, ενώ σε ομόζυγη μορφή βρίσκεται κατά 70% υψηλότερη με αρκετά υψηλό τον κίνδυνο θρόμβωσης. Η ακολούθως αυξημένη παραγωγή της θρομβίνης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του TAFI (αναστολέα ινωδόλυσης) με διαταραχή ινωδόλυσης και αναστολή αδρανοποίησης του FVa από APC.

Η συνύπαρξη της μετάλλαξης του FII μαζί με άλλο θρομβοφιλικό παράγοντα όπως την μετάλλαξη FV LEIDEN, την έλλειψη PC ή PS αυξάνει κατά πολύ τον κίνδυνο θρόμβωσης¹⁷. Έχει βρεθεί ότι η παρουσία διπλήςετεροζυγωτίας FVLEIDEN και FII G20210Α αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωτικού επεισοδίου κατά 3-5 φορές¹⁸. Η επίπτωση στον γενικό πληθυσμό είναι 0,7-6,5 % και 5-6,2% σε ασθενείς με ΦΘΝ¹⁹.

Η μετάλλαξη G20210Α παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 3% στο γενικό πληθυσμό και σε ποσοστό 10 % σε ασθενείς με θρόμβωση. Τόσο η μετάλλαξη FV LEIDEN όσο και η μετάλλαξη FII G20210Α εκδηλώνεται κυρίως με φλεβικές θρομβώσεις και ιδιαίτερα με ΕΦΘ και λιγότερο συχνά με επιπολής φλεβικές θρομβώσεις και άτυπες εντοπίσεις.

ΜΤΗFR ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ – ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΑΙΜΙΑ

Υπερομοκυστεϊναιμία είναι η παθολογική κατάσταση οποία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα (>15 μmol/L) ομοκυστεΐνης στο πλάσμα. Η ομοκυστεΐνη είναι ενδιάμεσο προϊόν του μεταβολικού κύκλου του αμινοξέους μεθειονίνη. Η μεθειονίνη μετατρέπεται σε ομοκυστεΐνη, η οποία στη συνέχεια είτε μετατρέπεται σε κυσταθειονίνη και κυστεΐνη με τη δράση του ενζύμου β-συνθετάση της κυσταθειονίνης (CBS) και συμπαραγόντα τη βιταμίνη B6, είτε επαναμεθυλιώνεται σε μεθειονίνη. Στη δεύτερη περίπτωση απαιτείται η δράση των ενζύμων συνθετάση της μεθειονίνης (MS), 5,10-μεθυλενοτετραϋδροφολική αναγωγή (MTHFR) και μεθυλτρανσφεράση βεταΐνης- ομοκυστεΐνης (BHMT), καθώς επίσης και η βιταμίνη B12, η οποία δρα ως συμπαραγόντας μαζί και με το φυλλικό οξύ³¹.

Οι μεταλλάξεις σε γονίδια των ενζύμων απαραίτητων για τον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης οδηγούν σε υπερομοκυστεϊναιμία. Σε σοβαρή υπερομοκυστεϊναιμία (>100 μmol/L) συμβαίνουν παθολογικές καταστάσεις όπως αθηρωμάτωση αγγείων, φλεβικές θρομβώσεις, νοητική στέρωση, σκελετικές ανωμαλίες. Οι συχνότερες μεταλλάξεις είναι οι δύο πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί τη MTHFR, στο χρωμόσωμα 1(1p36). Συγκεκριμένα, η αντικατάσταση μιας βάσης κυτοσίνης από θυμίνη στη θέση 677 (677C>T), και η αντικατάσταση μιας βάσης αδερίνης από κυτοσίνη στη θέση 1298 (1298A>C) που συνεπάγεται την αντικατάσταση ενός αμινοξέος (Glu σε Ala) στη θέση 429. Στην πρώτη περίπτωση παρατηρείται μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου κατά 30% στους ομοζυγώτες και κατά 65% στους ετεροζυγώτες ενώ η δεύτερη περίπτωση δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης.^{32,33}

Η υπερομοκυστεϊναιμία προκαλεί προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών, αναστολή της έκκρισης προστακυκλίνης και NO, αγγειακή φλεγμονή και αθηροσκλήρωση και τελικά θρόμβωση . Επιπλέον προκαλεί αύξηση της έκφρασης του ιστικού παράγοντα (TF), αναστολή του ιστικού τύπου ενεργοποιητή του πλασμινιγόνου (t-PA) και αναστολή της ενεργοποίησης της PC από τη θρομβομοδοουλίνη . Αύξηση της ομοκυστεϊνης μπορεί να προκληθεί και από ανεπαρκή πρόσληψη B12 ή B6 και φυλλικού οξέος που αμέσως υποστρέφεται μετά την χορήγηση αυτών των βιταμινών^{34, 35}.

Ήπιες ή μέτριες αυξήσεις της ομοκυστεϊνης του πλάσματος (16-100 $\mu\text{mol/L}$) βρίσκονται στο 5-7% του γενικού πληθυσμού³⁶. Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η συνύπαρξη υπερομοκυστεϊναιμίας με άλλη κληρονομική θρομβοφιλική διαταραχή αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης στο 10-50πλάσιο ενώ σε άλλες μελέτες αυτό δεν επαληθεύεται^{37,38}.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗΣ ΑΤΙΠ

Η αντιθρομβίνη είναι ο σημαντικότερος φυσικός αναστολέας πήξης. Είναι μία γλυκοπρωτεΐνη 58 KDa που συντίθεται στο ήπαρ και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και ανήκει στην οικογένεια των σερπινών. Ο μηχανισμός δράσης της συνίσταται στην μόνιμη σύνδεση και αναστολή της δραστηριότητας της θρομβίνης σε σχέση 1:1 αλλά και των παραγόντων Xa, IXa, XIa, XIIa, πλασμίνης, t-PA, ουροκινάσης και καλλικρεΐνης. Η δράση της AT επιταχύνεται από την από την σύνδεσή της με την κλασσική ηπαρίνη. Η πεντασακχαριδική αλληλουχία αμινοξέων της ηπαρίνης συνδέεται στο αμινοτελικό άκρο της ηπαρίνης, προκαλώντας δομικές μεταβολές της AT. Η ελάττωση επομένως της AT προκαλεί αυξημένη δραστηριότητα της θρομβίνης και θρομβογένεση. Εκτός από την αντιθρομβωτική δράση, η AT έχει και σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση αλλά ο υποκείμενος μηχανισμός στο σύνολό του παραμένει άγνωστος. Η ανεπάρκεια AT μπορεί να είναι επίκτητη ή κληρονομούμενη. Στην κληρονομική μορφή έχουν περιγραφεί από 130 διαφορετικές μεταλλάξεις και κληρονομείται με τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα με ανεπαρκή όμως διεισδυτικότητα. Υπάρχουν 2 τύποι ανεπάρκειας AT. Στον τύπο I εκφράζεται ποιοτική ανεπάρκεια με ελάττωση λειτουργικότητας και αντιγονικότητας κατά 50% και στον τύπο II που είναι ο συνηθέστερος εκφράζεται με ποσοτική ανεπάρκεια του μορίου AT (ελάττωση μόνο της δραστηριότητας), δηλαδή φυσιολογικά τα αντιγονικά επίπεδα αλλά το μόριο είναι δυσλειτουργικό. Ο τύπος II υποδιαιρείται σε υπότυπους: τον IIRS, με διαταραχές στο καρβοξυτελικό άκρο και την σύνδεση της ΑΤΙΠ με πρωτεάσες-στόχου, τον ΙΗΒS με διαταραχές στα αμινοτελικά άκρα και τον υπότυπο ΙΠΕ που οδηγεί σε μειωμένη σύνδεση, έκκριση ή αυξημένο καταβολισμό μορίου AT.

Να σημειωθεί ότι η μείωση των επιπέδων AT κατά 50% είναι αρκετό για να προκληθεί θρόμβωση, έτσι οι ετεροζυγώτες εμφανίζουν ποικίλου βαθμού θρόμβωση ενώ οι ομοζυγώτες τύπου I είναι μη συμβατοί με ζωή. Το γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1.

Ηεπίπτωση στον γενικό πληθυσμό είναι 1/500 στα φυσιολογικά άτομα²⁰ και περίπου 2% στα άτομα με]θρόμβωση, πάντα σε ετερόζυγη κατάσταση εφόσον ομοζυγωτία δεν έχει περιγραφεί. Εξίσου υψηλό κίνδυνο για ΦΘΝ έχει ο τύπος I και ο τύπος II στο σημείο σύνδεσης με την θρομβίνη²¹. Κλινικά εμφανίζεται με επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης σε άτομα ηλικίας <40 ετών, πολλαπλά και υποτροπιάζοντα σε μεγάλο ποσοστό 60%²². Αρτηριακή θρόμβωση είναι σπάνια και συνήθως εμφανίζεται σε νεαρά άτομα με μορφή ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ C

Η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C είναι μια σπάνια αλλά πολύ σοβαρή διαταραχή που είτε είναι κληρονομική είτε επίκτητη. Τα άτομα με αυτή την ανεπάρκεια έχουν υψηλή πιθανότητα ανάπτυξης Διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ) ή φλεβοθρόμβωσης²³.

Η συχνότητα υπολογίζεται σε 1/200-1/500 στον γενικό πληθυσμό με μεγάλη φαινοτυπική διαφοροποίηση²⁴. Πιστεύεται ότι 2-5% των ασθενών με ΦΘΝ έχουν έλλειψη πρωτεΐνης C²⁵. Η κληρονομική διαταραχή προκύπτει από μεταλλάξεις στο γονίδιο PROC, στο χρωμόσωμα 2 (2q13-14) το οποίο αποτελείται από 9 εξόνια (I - IX). Περισσότερες από 160 PROC μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί και οδηγούν είτε σε μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης (Τύπος I) είτε στην παραγωγή διαφορετικού μορίου με μειωμένη δραστηριότητα (Τύπος II). Ο τύπος I χαρακτηρίζεται από ταυτόχρονη μείωση των αντιγονικών επιπέδων και της δραστηριότητας της PC (ποσοτική διαταραχή). Οι ετεροζυγώτες της διαταραχής έχουν περίπου 50% των φυσιολογικών αντιγονικών και λειτουργικών επιπέδων ενώ ομοζυγώτες ή σύνθετοι ετεροζυγώτες έχουν επίπεδα PC <1% - 25%²⁶. Ο τύπος II οποίος αποτελεί το 10% των περιπτώσεων, η δραστηριότητα της PC είναι μειωμένη αλλά τα αντιγονικά επίπεδα της πρωτεΐνης φυσιολογικά. Μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα. Τα ετερόζυγα άτομα εμφανίζουν μέτρια ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, ενώ τα ομόζυγα με σοβαρή έλλειψη η οποία είναι σπάνια με συχνότητα 1 στα 4000.000 άτομα²⁷.

Η πιθανότητα για πρώτο επεισόδιο ΦΘΝ σε άτομα με έλλειψη πρωτεΐνης είναι 7 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με φυσιολογικά άτομα. Υπάρχει διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου μεταξύ οικογενειών, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην παρουσία και κάποιου άλλου γνωστού ή αγνώστου θρομβοφιλικού παράγοντα, συνήθως παρουσία Factor V LEIDEN²⁸. Επίσης έχει φανεί ότι το 75% των μελών θρομβοφιλικών οικογενειών εμφανίζουν θρόμβωση αν έχουν 2 θρομβοφιλικές διαταραχές, ενώ αν υπάρχει μόνο μια εμφανίζει το 10-30%²⁸.

Η μέτρια ανεπάρκεια πρωτεΐνης C μπορεί να μην γίνει αντιληπτή μέχρι και την ενηλικίωση του ατόμου και συχνά εμφανίζεται με υποτροπιάζοντα επεισόδια ΦΘΝ συμπεριλαμβανομένων εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή, παρεγχυματικούς θρόμβους και ΔΕΠ. Η κλινική εκδήλωση εμφανίζει ετερογένεια, δηλαδή μπορεί να είναι από ασυμπτωματικοί μέχρι και εμφάνιση μεταθρομβωτικού συνδρόμου. Επιπρόσθετα στην ΕΦΘ και ΠΕ, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ισχαιμικά ΑΕΕ καθώς και

θρόμβωση κύησης³⁰. Η ποικιλομορφία στην εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων των ετεροζυγωτών οφείλεται και σε άλλους περιβαλλοντικούς ή γενετικούς παράγοντες.

Η πρωτεΐνη C είναι μια K βιταμινοεξαρτώμενη πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 62kDa, η οποία αποτελείται από δύο αλυσίδες συνδεδεμένες με δισουλφιδικές γέφυρες. Κυκλοφορεί στο πλάσμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις και έχει σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος²⁹. Η ενεργοποίηση και η μετατροπή της σε πρωτεάσησερίνης (ενεργοποιημένη PC- APC -) καταλύεται από τη θρομβίνη. Η APC εμποδίζει την δημιουργία πήξης μέσω πρωτεολυτικής διάσπασης κα αδρανοποίησης των παραγόντων V και VIII που είναι απαραίτητοι για την δημιουργία της θρομβίνης. Σε αυτό απαραίτητα είναι και η παρουσία πρωτεΐνης S.

Η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C μπορεί να είναι και ως επίκτητη διαταραχή όπως σε θεραπεία με βαρφαρίνη, ανεπάρκεια βιταμίνης K, σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και βακτηριακή λοίμωξη σε παιδιά.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ S

Η πρωτεΐνη S είναι μια βιταμινο K εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 75 Kda που κυκλοφορεί στο πλάσμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις και έχει σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό της πήξης. Στην κυκλοφορία βρίσκεται με 2 μορφές, την ελεύθερη (40%) και την στενά συνδεδεμένη (60%) με τον παράγοντα του συμπληρώματος C4b-binding protein (C4BP)³⁹. Η αντιπηκτική δράση της πρωτεΐνης S είναι διπλή: 1) λειτουργεί ως συμπαράγοντας της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και αδρανοποιεί τους παράγοντες πήξης Va και VIIa. Συγκεκριμένα, μετά την ενεργοποίηση της PC, η PS συνδέεται με την APC στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και συμμετέχει στη δεύτερη φάση αδρανοποίησης του FVa αυξάνοντας κατά 20 φορές την υδρόλυση του παράγοντα από την APC στη θέση Arg306. Επιπλέον αυξάνει, συνεργικά με το FV, την αδρανοποίηση του FVIIa από την APC και 2) Η πρωτεΐνη S είναι επίσης συμπαράγοντας του ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου (TFPI) αδρανοποιώντας τον παράγοντα Xa και το σύμπλεγμα (TF)/Factor VIIa⁴⁰. Μόνο η ελεύθερη PS δρα ως συμπαράγοντας της PC⁴¹. Η PS ασκεί αντιπηκτική δράση στο σύστημα της προθρομβινάσης και πιθανόν στον FXa, ανεξάρτητα της APC.

Έχουν καθοριστεί τρεις φαινοτυπικές εκδηλώσεις της ανεπάρκειας πρωτεΐνης S με βάση τα αντιγονικά επίπεδα πρωτεΐνης, την ελεύθερη πρωτεΐνη και την λειτουργική δραστηριότητα:

Τύπος I: Ο κλασσικός τύπος της έλλειψης πρωτεΐνης S που σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα ολικής πρωτεΐνης (περίπου 50% της φυσιολογικής) και μείωσης της ελεύθερης⁴².

Τύπος II: Αυτός ο τύπος χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα ολικής και ελεύθερης και πρωτεΐνης S, αλλά καθόλου λειτουργικότητα του μορίου.

Τύπος III: Επίσης γνωστός και ως τύπος Πα, χαρακτηρίζεται από από φυσιολογικά επίπεδα ολικής πρωτεΐνης S αλλά μειωμένα επίπεδα ελεύθερης πρωτεΐνης καθώς και μείωσης λειτουργικότητας έως και 40 % της φυσιολογικής. Από μελέτη του 1995 με 327

οικογένειες Σουηδίας έδειξε ότι ο τύπος I και III είναι φαινοτυπικές παραλλαγές της ίδιας γενετικής βλάβης⁴³.

Το γονίδιο της PS (PROS1) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3 (3p11). Περίπου 200 διαφορετικές μεταλλάξεις, οι περισσότερες σημειακές ή μικρές ελλείψεις ή προσθήκες και μάλιστα σε όλο το μήκος του γονιδίου, συνδέονται αιτιολογικά με την ανεπάρκεια της PS ενώ μεγάλες ελλείψεις ή προσθήκες αφορούν μόνο το 4% των περιπτώσεων. Οι περισσότερες από τις μεταλλάξεις αυτές αφορούν του τύπους I και III και προκαλούν μείωση των επιπέδων της PS.

Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι παρόμοιες με αυτές στην έλλειψη αντιθρομβίνης και πρωτεΐνης C. Θρόμβωση συμβαίνει στους ετεροζυγώτες όταν τα επίπεδα πρωτεΐνης είναι 15-50% του φυσιολογικού.

Ο επιπολασμός της οικογενειακής ανεπάρκειας τύπου I στους Καυκάσιους υπολογίζεται από μια μελέτη από υγιή άτομα στην Δυτική Σκωτία να είναι 0,03-0,13%⁴⁴. Η επίπτωση αυξάνεται ακόμη περισσότερο σε άτομα με διεγνωσμένη θρομβοφιλία. Από μια Ισπανική μελέτη με 2132 ασθενείς με φλεβοθρόμβωση, 7,3% είχαν ανεπάρκεια πρωτεΐνης S (EMET Study)⁴⁵ και ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβωσης σε φορείς μεταλλάξεων πρωτεΐνης S είναι 8,5 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τα υγιή άτομα.

Όπως και στις υπόλοιπες κληρονομικές θρομβοφιλίες, η ετερόζυγη μορφή προκαλεί συνήθως θρομβωτικό γεγονός κατά την ενηλικίωση, ενώ όταν συνυπάρχει και με άλλες γενετικές θρομβοφιλικές διαταραχές ή στην ομόζυγη μορφή μπορεί να προκαλέσει και νεογνική πορφύρα⁴⁶.

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (APS), γνωστό και ως σύνδρομο Hughes, είναι μια προθρομβωτική διαταραχή με εκδηλώσεις τόσο από τη φλεβική όσο και από την αρτηριακή κυκλοφορία. Αποτελεί την πιο συχνή αιτία επίκτητης θρομβοφιλίας. Η εν τω βάθειφλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων και τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Βέβαια οποιοδήποτε όργανο ή ιστός μπορεί να προσβληθεί με βλάβη του αγγειακού δικτύου. Η εν τω βάθειφλεβοθρόμβωση κάτω άκρου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι οι πιο συνεχέςθρομβωτικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Θρόμβώσεις μπορεί να συμβούν και σε ασυνήθιστες θέσεις όπως ηπατικές φλέβες, σπλαχνικές, οφθαλμικές και εγκεφαλικές φλέβες. Σπανιότερα εμφανίζεται μια πολύ σοβαρή μορφή του συνδρόμου στο 1% των περιπτώσεων, το καταστροφικό APS, στο οποίο συμβαίνουν πολλαπλές θρομβώσεις στα μικρά αγγεία διαφόρων οργάνων με εμφάνιση πολυοργανικής ανεπάρκειας και υψηλό ποσοστό θνητότητας μέχρι και 50%⁴⁷. Το μαιευτικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο αποτελεί σημαντική και συχνή εκδήλωση και εμφανίζεται με τρίς ή και περισσότερα επεισόδια καθέξιν αποβολών κάτω από την 10^η εβδομάδα κύησης ή με ανεξήγητο ενδομήτριο θάνατο φυσιολογικού μορφολογικά εμβρύου μετά τη 10^η εβδομάδα της κύησης ή τον πρόωρο τοκετό φυσιολογικών νεογνών πριν την 34^η της κύησης λόγω εκλαμψίας ή σοβαρής προεκλαμψίας⁴⁸.

Μπορεί να είναι πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές σε συνδυασμό με αυτοάνοση διαταραχή συνηθέστερα με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) ή Lupuslike syndrome, κακοήθειες, λοιμώδη νοσήματα ή κατά την λήψη διαφόρων φαρμάκων. Στον ΣΕΛ, το 30% των ασθενών παρουσιάζει δευτεροπαθές αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο.

Η διάγνωση βασίζεται στην παρουσία αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων: τα αντιαρδιολιπινικά, τα αντισώματα έναντι της β2 γκυκοπρωτεΐνης (anti β2-GPI) και το αντιπηκτικό του λύκου (LA) τα οποία παραμένουν θετικά για > 12 εβδομάδες. Ο όρος “αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα” (aPL) χρησιμοποιείται για όλα τα είδη αντισωμάτων. Η διάγνωση του APS τίθεται όταν υπάρχει τουλάχιστον ένα κλινικά κριτήρια με ένα εργαστηριακό κριτήριο βάσει τον παρακάτω πίνακα.⁴⁹

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΑΦΣ

ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1. Αγγειακή θρόμβωση: ένα ή περισσότερα επεισόδια φλεβικής ή αρτηριακής ή θρόμβωσης μικρών αγγείων επιβεβαιωμένα με απεικόνιση ή ιστοπαθολογικά
2. Μαιευτικές επιπλοκές: ένας τουλάχιστον ανεξήγητος ενδομήτριος θάνατος φυσιολογικού μορφολογικά εμβρύου μετά την 10^η εβδομάδα κύησης

ή

Ένας ή περισσότεροι πρόωροι τοκετοί μορφολογικά φυσιολογικού νεογνού πριν την 34^η εβδομάδα εξαιτίας τοξιναιμίας ή ανεπάρκειας πλακούντα

ή

τρεις (3) ή περισσότερες ανεξήγητες καθέξιν αποβολές < 10^η εβδομάδα κύησης χωρίς να συνυπάρχουν ορμονικές, χρωμοσωμικές ή ανατομικές διαταραχές

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1. Παρουσία αντιπηκτικού του λύκου

ή/και

2. παρουσία αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων ACA IgG ή/και IgM μέτριος ή υψηλός τίτλος >40GPL/MPL

ή/και

3. παρουσία anti-β2 GPI IgG ή/και IgM

τουλάχιστον να παραμένουν θετικά για μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων.

Άλλα “μη κλινικά κριτήρια” του συνδρόμου είναι η θρομβοκυττοπενία, αιμολυτική αναιμία, δικτυωτή πελλίωση, έλκη δέρματος, βαλβιδική νόσος, μυελοπάθεια/μυελίτιδα, νεφροπάθεια και παροδικά ισχαιμικά. Αυτά τα ευρήματα ταυτοχρόνως με θρομβωτικό επεισόδιο ή/και απώλεια κύησης θα πρέπει να εγείρουν υποψία στον κλινικό ιατρό για πιθανό ΑΦΣ⁵⁰.

Αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα σε χαμηλούς τίτλους βρίσκονται συχνά στον γενικό πληθυσμό. Σε νεαρά υγιή άτομα, 1-5 % ανευρίσκεται θετικό αντιπηκτικό λύκου ή αντικαρδιολιπινικά αντισώματα⁵¹. Τα άτομα που έχουν 2 ή περισσότερους τύπους αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου. Σε αναδρομική μελέτη με 160 ασθενείς με ΑΦΣ και θετικά και τα τρία είδη αντισωμάτων, η αθροιστική επίπτωση υποτροπής θρόμβωσης ήταν 12,2%, 26,1% και 44,2% μετά τα 1, 5 και 10 χρόνια παρακολούθησης, αντίστοιχα⁵².

Ωστόσο το θετικό αντιπηκτικό του λύκου είναι ο ισχυρότερος παράγων κινδύνου για θρόμβωση, τόσο με αρτηριακές όσο και με φλεβικές θρομβώσεις και δυσμενή έκβαση της κύησης σε σχέση με τα αντισώματα έναντι β2-GPI ή αντικαρδιολιπινικά αντισώματα⁵³.

Το 1% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας παρουσιάζουν καθ' έξιν αποβολές, και περίπου 10-15% από αυτές εκτιμάται ότι πάσχουν από μαιευτικό APS. Ο κίνδυνος του πρώτου θρομβωτικού επεισοδίου σε ασυμπτωματικά άτομα που είναι θετικά και στα 3 είδη αντισωμάτων (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αντισώματα έναντι της β2-GPI) είναι 5,3% ανά έτος⁵⁴.

Μελέτες στον γενικό πληθυσμό για επίπτωση/επιπολασμό ΑΦΣ είναι σπάνιες. Σε μελέτη στην Μινεσσότα (2000-2015) η ετήσια επίπτωση ήταν 21 στους 100.000 και ο επιπολασμός 50 ανα 100.000. Δεκαοχτώ τοις εκατό είχαν SLE⁵⁵. Εκτιμάται ότι η πραγματική επίπτωση του συνδρόμου μπορεί να είναι και μέχρι 1% ή και περισσότερο στο γενικό πληθυσμό.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μόνο ένας παθογενετικός μηχανισμός, αλλά αυτό που επικρατεί είναι το μοντέλο των δύο χτυπημάτων, “twohits”, για την πρόκληση της θρόμβωσης. Το aPL που παράγεται από τα Β λεμφοκύτταρα ευνοεί τον σχηματισμό θρόμβου μέσω κυτταρικών αλληλεπιδράσεων των μονοκυττάρων, ουδετεροφίλων, ενδοθηλιακών κυττάρων και αιμοπεταλίων. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί προκαλούν μια προθρομβωτική κατάσταση που είναι απαραίτητη μεν, αλλά όχι αρκετή για θρομβωτικό γεγονός. Η παρουσία των aPL παρέχει το “πρώτο χτύπημα” το οποίο οδηγεί σε πήξη όταν συνοδεύεται από μία άλλη προθρομβωτική κατάσταση, ένα “δεύτερο χτύπημα”. In vivo συνήθως συνοδεύεται από ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το APS συνοδεύεται από αυξημένο οξειδωτικό stress⁴⁹.

ΚΥΗΣΗ-ΛΟΧΕΙΑ

Η κύηση και η λοχεία είναι καταστάσεις όπου παρατηρείται υπερπηκτικότητα λόγω φυσιολογικών μεταβολών στους παράγοντες πήξης. Τα φυσικά αντιπηκτικά πρωτεΐνη S και C μειώνονται και ταυτοχρόνως παρατηρείται αύξηση επιπέδων παραγόντων πήξης FII, FVII, FVIII και FX, ινωδογόνου APCR, TAFI, PAI-I, PAI-2⁵⁶. Επιπρόσθετα η φλεβική στάση στα κάτω άκρα λόγω πίεσης της μήτρας στην κάτω κοίλη φλέβα και στις φλέβες της πυέλου, η μειωμένη κινητικότητα αλλά και η διαδικασία του τοκετού και ειδικά της καισαρικής τομής επιδεινώνουν την υπερπηκτική κατάσταση. Άλλοι παράγοντες όπως ηλικία >35, παχυσαρκία, ακινησία, κάπνισμα, πολλαπλή κύηση, Σακχαρώδης διαβήτης, θετικό οικογενειακό ιστορικό δρουν αθροιστικά στην εμφάνιση θρόμβωσης.

Κληρονομικοί και επίκτητοι θρομβοφιλικό παράγοντες σχετίζονται με τα θρομβωτικά επεισόδια στην κύηση αλλά και την λοχεία. Οι πιο σοβαρές θρομβοφιλικές διαταραχές είναι η έλλειψη ATIII, πρωτεΐνης S, πρωτεΐνης C, μετάλλαξη παράγοντα V Leiden και προθρομβίνης. Επιπλέον η ομοζυγωτία MTHFR που συνοδεύεται από υπερομοκυστειναιμία, σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρόμβοεμβολής. Η πιο συχνή επίκτητη θρομβοφιλική κατάσταση με μαιευτικές επιπλοκές είναι το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο.

Οι πιο συχνές θρομβωτικές εκδηλώσεις είναι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση κάτω άκρου και η πνευμονική εμβολή. Η συσχέτιση της θρομβοεμβολικής νόσου στην κύηση με την κληρονομική θρομβοφιλία είναι αποδεδειγμένη, όμως για τις μαιευτικές επιπλοκές όπως απώλεια εμβρύου, προεκλαμψία, καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης εμβρύου, απόκόλληση πλακούντα είναι αμφιλεγόμενη, αλλά παρόλα αυτά γίνεται ενδελεχής έλεγχος⁵⁷.

Η κύηση αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης 5-6 φορές, και αν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό ΦΘΝ αυξάνεται επιπλέον 3,7-8,5 φορές⁵⁸, ενώ ενώ η παρουσία κληρονομικής θρομβοφιλίας αυξάνει κατά 34 φορές όπως ανακοινώθηκε από μια συστηματική ανασκόπηση 9 μελετών το 2006⁵⁹. Ο κίνδυνος θρόμβωσης αυξάνεται ακόμη περισσότερο όταν συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός παράγοντες κινδύνου. Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι το ιστορικό θρόμβωσης στην ίδια την ασθενή ή στην οικογένεια.

Οι πιο συχνές κληρονομικές θρομβοφιλίες στην κύηση είναι ο FV LEIDEN και ο παράγοντας FII G20210A όπου αποτελούν το 50% των περιπτώσεων θρόμβωσης επί κύησης –λοχείας⁶⁰. Ο κίνδυνος ΦΘΝ σε έγκυο που είναι ετεροζυγώτης για FV LEIDEN, χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης είναι <0,2% και με ιστορικό θρόμβωσης αυξάνεται τουλάχιστον σε 10%, ενώ σε ομόζυγη κατάσταση χωρίς ιστορικό θρόμβωσης είναι 1-2 % και με ιστορικό θρόμβωσης ανέρχεται σε 17%. Ανάλογα και για την μετάλλαξη της προθρομβίνης, επί ετερόζυγης κατάστασης χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης, ο κίνδυνος είναι μικρότερος από 0,5% και επί θετικού ιστορικού αυξάνεται σε 10%. Οι εγκυμονούσες με ομοζυγωτία και αρνητικό ιστορικό θρόμβωσης ο κίνδυνος ΦΘΝ είναι 2-3%, ενώ με θετικό οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό ο κίνδυνος ανέρχεται στο 17%. Η συνύπαρξη FV LEIDEN και FII, αυξάνει τον κίνδυνο στο 4-5%, ακόμη και χωρίς ιστορικό⁶¹.

Ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου στην κύηση με έλλειψη πρωτεΐνης S είναι 6-7%, και για έλλειψη πρωτεΐνης C είναι 2-%. Και στις 2 περιπτώσεις τα νεογνά που είναι ομόζυγα για έλλειψη PS ή PC εμφανίζουν κεραυνοβόλο νεογνική πορφύρα⁶².

Σχετικά με την υπερομοκυστεϊναιμία και την μετάλλαξη MTHFR, δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση στην κύηση και όσο αναφορά την αυξημένη τιμή ομοκυστεΐνης η έγκυος προφυλάσσεται από την καθημερινή λήψη φυλλικού οξέος.

Οι μαιευτικές εκδηλώσεις του Αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου περιλαμβάνουν ανεξήγητο θάνατο ενός ή περισσότερων μορφολογικά φυσιολογικών εμβρύων στη 10^η ή μεγαλύτερη εβδομάδα της κύησης, πρόωρο τοκετό ενός ή περισσότερων μορφολογικά φυσιολογικών νεογνών πριν την 34^η εβδομάδα της κύησης λόγω εκλαμψίας ή σοβαρή προεκλαμψία, και 3 ή περισσότερες αλληλοδιάδοχες ανεξήγητες αποβολές πριν τη 10^η εβδομάδα της κύησης. Εμφανίζεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, σε πρωτότοκες αλλά και σε γυναίκες με προηγούμενες επιτυχείς κύσεις.

Γυναίκες με θετικά αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ΕΦΘ στην κύηση και υψηλότερο στη λοχεία. Ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για θρόμβωση στην κύηση και λοχεία είναι το αντιπηκτικό του λύκου, με επίπτωση ΦΘΕ και ισχαιμικού ΑΕΕ, 1,46% και 0,32% αντίστοιχα, ανά έτος⁶³. Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο ευθύνεται για το 15% των καθ' έξιν αποβολών, απώλεια κύηματος 2ου και 3ου τριμήνου σε ποσοστό 30 % και καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη εμβρύου 40%⁶⁴.

ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

Η θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί συχνή επιπλοκή στον καρκίνο και σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Σχετίζεται με την ίδια την νόσο και την θεραπευτική αντιμετώπιση. Αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο σε ποσοστό 9%, μετά πρόοδο της βασικής νόσου (CATS REGISTRY). Ο κίνδυνος για ΦΘΝ σε όλους τους τύπους καρκίνου αυξάνεται από 7 έως 28 φορές⁶⁵. Εκδηλώνεται με εν τω βάθειφλεβοθρόμβωση κάτω άκρου, πνευμονική εμβολή, θρόμβωση σπλαχνικών, εγκεφαλικών, επιπολής φλεβών και σπανιότερα αρτηριών. Μερικές φορές η θρόμβωση μπορεί να είναι ασυμπτωματική⁶⁶. Περίπου το 20% όλων των ΦΘΝ συμβαίνουν σε ασθενείς με κακοήθεια⁶⁷, ενώ από όλους τους ασθενείς με καρκίνο το 15 % θα αναπτύξει κλινικά ανιχνεύσιμη ΦΘΝ και 50% αυτών εντοπίζονται στην κλινική εξέταση⁶⁸. Με βάση αυτά, η θρόμβωση μπορεί να είναι μια εκδήλωση υποκλινικού καρκίνου ή/ και ένας προγνωστικός δείκτης επακόλουθης διάγνωσης κακοήθειας.

Η συνολική εκτίμηση του κινδύνου εκτιμάται με βάση το KhoranaRiskScore από την θέση του καρκίνου, τον αριθμό αιμοπεταλίων, λευκών, αιμοσφαιρίνης και Δείκτη μ'Αζας σώματος (BMI). Ασθενείς με νεοπλασμάτα εγκεφάλου ή αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα, ωοθηκών, παγκρέατος, παχέος εντέρου, στομάχου, προστάτη και νεφρού και αιματολογικά νοσήματα όπως πολλαπλούν μυέλωμα, μυελουπερπλαστικά σύνδρομα, λεμφώματα έχουν υψηλότερο κίνδυνο ΦΘΝ, συγκριτικά με ασθενείς που έχουν άλλου τύπου καρκίνο⁶⁹.

Η παθοφυσιολογία της θρόμβωσης στον καρκίνο δεν είναι προς το παρόν πλήρως αποσαφηνισμένη, ωστόσο είναι γνωστή η ενδογενής ιδιότητα των καρκινικών κυττάρων να αλληλεπιδρούν με μια σειρά κυτταρικών στοιχείων και να ενεργοποιούν το μηχανισμό πήξης, η μειωμένη δραστηριότητα των ενδογενών αντιπηκτικών μηχανισμών και η διαταραχή των προσκολλητικών μορίων (αύξηση της έκφρασης) που προάγει τη ενεργοποίηση των μακροφάγων και των αιμοπεταλίων⁷⁰.

ΜΥΕΛΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Η Ιδιοπαθής Θρομβοκυτταραιμία και η Αληθής Πολυκυτταραιμία είναι τα πιο συχνά Φιλαδέλφεια αρνητικά μυελουπερπλαστικά σύνδρομα. Είναι χρονίου τύπου νοσήματα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών κυρίως αλλά και φλεβικών θρομβώσεων, καθώς και κίνδυνο εμφάνισης μυελοσκληρύνωσης και οξείας λευχαιμίας μετά από μακρόχρονη πορεία. Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση βασίζεται σε μεγάλο ποσοστό στην εκτίμηση θρομβωτικού κινδύνου του ασθενή.

Το 2005 ανακοινώθηκε μια επίκτητη σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο Januskinase 2(JAK2), η 1849G>T, στην πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια μυελουπερπλαστικό σύνδρομο. Η JAK2 κίνηση είναι μια κυτταροπλασματική τυροσινική κίνηση με σημαντικό ρόλο στην σηματοδότηση μεταξύ τύπου Ι υποδοχέων όπως τον υποδοχέα της ερυθροποιητίνης και μηχανισμό ενδοκυττάριου πολλαπλασιασμού. Η μετάλλαξη έχει ως αποτέλεσμα το συνεχές “ερέθισμα” και τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Ανευρίσκεται στο 90-95% των περιπτώσεων Αληθούς Πολυκυτταραιμίας και 50-60% της Ιδιοπαθούς Θρομβοκυτταραιμίας.⁷¹

Το συνολικό ποσοστό θρόμβωσης είναι 2,5% έως 5,0% ανά ασθενή ανά έτος στην Αληθή Πολυκυτταραιμία και 1,9% έως 3% ανά ασθενή ανά έτος στην Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία, ανάλογα με τους προδιαθεσικούς παραγοντες θρόμβωσης του ασθενή. Το πρώτο θρομβωτικό γεγονός μπορεί να συμβεί και την αρχική διάγνωση ή κατά την πορεία της νόσου. Σχετικά με τις φλεβικές θρομβώσεις, στα μυελουπερπλαστικά συμβαίνουν και σε ασυνήθεις θέσεις όπως θρόμβωση πυλαίας, μεσεντερίου, και ηπατικών φλεβών σε υψηλό ποσοστό⁷². Οι αρτηριακές θρομβώσεις είναι πιο συχνές και αντιπροσωπεύουν το 60% έως 70% του συνόλου των καρδιαγγειακών συμβάντων και εκδηλώνονται ως οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή απόφραξη. Παρατηρούνται επίσης και διαταραχές στην μικροκυκλοφορία που εκδηλώνονται με ερυθρομελαλγία, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, παροδικές οπτικές ή ακουστικές διαταραχές, υποτροπιάζουσα κεφαλαλγία, και περιφερική παραισθησία.

Η φλεβική θρόμβωση είναι πιο συχνή στην Αληθή Πολυκυτταραιμία από ότι στην Ιδιοπαθή Θρομβοκυττάρωση. Γενικότερα η θρόμβωση αποτελεί κύριο αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με ΜΥΣ και η επίπτωση για την Ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση είναι 11-25% ενώ για την Αληθή Πολυκυτταραιμία είναι 12-39 %⁷³. Ισχυροί παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση είναι η μετάλλαξη JAK2, ο υψηλός αιματοκρίτης, η ηλικία > 60 ετών, προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης, η λευκοκυττάρωση WBC >10.000 λευκά και λιγότερο η θρομβοκυττάρωση στην οποία έχει δειχθεί ότι δεν υπάρχει άμεση σχέση αριθμού αιμοπεταλίων και κινδύνου θρόμβωσης^{74, 75}. Περισσότερο σημαντικές είναι οι ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων που έχουν κρίσιμο ρόλο στην ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού, παρά ο αριθμός τους. Στους ασθενείς με τη μετάλλαξη JAK2V617F, ανιχνεύονται ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια.

1.2 ΠΑΡΟΜΟΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία βασίζεται σε καταγραφή δεδομένων ασθενών με ΦΘΝ στηριζόμενη σε παλαιότερες μελέτες που ασχολήθηκαν με την επίπτωση κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.

Οικυριότερες από αυτές είναι η MAISTHTRO (Main-ISar-THROmbosis) Registry 2013, RIETE Registry 2012, EPCOT 2005, EMET 1997.

***MAISTHRO** (Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry 2013):*

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αναλύσει την συχνότητα εμφάνισης θρομβοφιλίας σε περιστατικά με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ανάλογα με την ηλικία που παρουσιάστηκε το πρώτο επεισόδιο. Η μελέτη περιελάμβανε 1500 ασθενείς. Αναλύθηκαν 1490 ασθενείς [627 άνδρες (42%) και 803 γυναίκες (58%)] με ιστορικό φλεβοθρόμβωσης, το χρονικό διάστημα από τον Μάρτιο 2000 έως και τον Φεβρουάριο 2010, με μέση ηλικία 43 έτη την χρονική στιγμή του πρώτου επεισοδίου. Τα κυριότερα συμπεράσματα αυτής της μελέτης ήταν τα εξής:

1) Τουλάχιστον μία θρομβοφιλική διαταραχή προσδιορίστηκε σε 50,1% των ασθενών και ήταν συχνή σε όλες τις δεκαετίες.

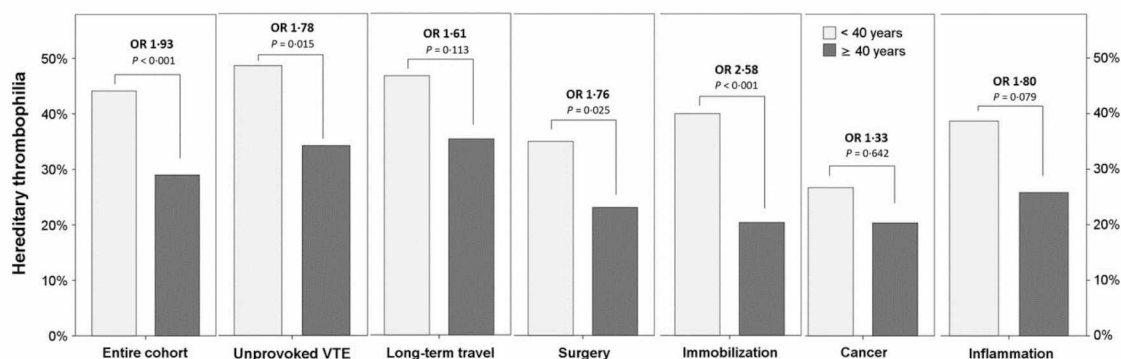
2) Επίσης, η πιθανότητα ανεύρεσης κληρονομικής θρομβοφιλίας μειωνόταν σημαντικά με την άνοδο της ηλικίας, από 49,3% των ασθενών κάτω των 20 ετών στο 21,9 % των ασθενών άνω των 70 ετών ($P < 0,001$). Αυτή η μείωση γινόταν πιο αισθητή όταν πρόκειται για κληρονομική θρομβοφιλία όπως μετάλλαξη FVLEIDEN, FII G20210A, ανεπάρκεια ATIII, πρωτεΐνης C, S (Πίνακας 1).

Total cohort N/N (%)		Subgroups according to VTE manifestation age (years)							P value
	Total cohort N/N (%)	<20	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	≥70	
Any thrombophilia	746/1490 (50·1)	42/69 (60·9)	172/298 (57·7)	156/288 (54·2)	134/264 (50·8)	94/221 (42·5)	86/204 (42·2)	62/146 (42·5)	<0·001
Hereditary thrombophilia ^a	531/1490 (35·6)	35/69 (49·3)	143/298 (48·0)	111/288 (38·5)	95/264 (36·0)	67/221 (30·3)	48/204 (23·5)	32/146 (21·9)	<0·001
F5 R506Q mutation	368/1467 (25·1)	22/67 (32·8)	103/291 (35·4)	79/285 (27·7)	63/260 (24·2)	47/218 (21·6)	35/202 (17·3)	19/144 (13·2)	<0·001
F2 G20210A mutation	117/1461 (8·0)	5/65 (7·7)	28/288 (9·7)	23/285 (8·1)	22/260 (8·5)	16/217 (7·4)	10/201 (5·0)	13/145 (9·0)	0·671
AT deficiency	37/1464 (2·5)	5/69 (7·2)	8/296 (2·7)	4/285 (1·4)	4/258 (1·6)	6/216 (2·8)	8/199 (4·0)	2/141 (1·4)	0·080
PC deficiency	30/1205 (2·5)	3/56 (5·4)	13/249 (5·2)	7/242 (2·9)	5/214 (2·3)	0/179 (0·0)	2/163 (1·2)	0/102 (0·0)	0·006

Total cohort N/N (%)	Total cohort N/N (%)	Subgroups according to VTE manifestation age (years)							P value
		<20	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	≥70	
PS deficiency	33/1167 (2·8)	4/53 (7·5)	5/233 (2·1)	13/231 (5·6)	6/210 (2·9)	3/181 (1·7)	1/159 (0·6)	1/100 (1·0)	0·013
Elevated FVIII	279/1176 (23·7)	8/61 (13·1)	37/261 (14·2)	70/254 (27·6)	50/214 (23·4)	40/156 (25·6)	43/(138 (31·2)	31/92 (33·7)	<0·001
Lupus anticoagulant	52/1454 (3·6)	6/66 (9·1)	10/289 (3·5)	7/282 (2·5)	10/257 (3·9)	3/219 (1·4)	8/200 (4·0)	8/141 (5·7)	0·065
ACL-IgG/-IgM	16/1471 (1·1)	3/67 (4·5)	6/290 (2·1)	2/287 (0·7)	3/261 (1·1)	1/220 (0·5)	0/202 (0·0)	0/144 (0·0)	0·015
Family history of VTE	490/1480 (33·1)	27/69 (39·1)	117/296 (39·5)	95/285 (33·3)	86/262 (32·8)	75/219 (34·2)	61/203 (30·0)	29/146 (19·9)	0·004

Πίνακας 1 Επίπτωση θρομβοφιλίας σύμφωνα με την ηλικία εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου ΦΘΝ (N = 1490) (MAISTHRORegistry).

3) Επιπλέον βρέθηκε πιο συχνή η θρομβοφιλική διαταραχή σε μη προκλητή φλεβοθρόμβωση συγκριτικά με προκλητές θρομβώσεις (57,7% vs 47,7 %, $P=0,001$). Επίσης οι ασθενείς κάτω των 40 ετών με απρόκλητη φλεβοθρόμβωση είχαν υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης κληρονομικής θρομβοφιλίας συγκρινόμενοι με μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (48% vs 34,1%)(Εικόνα 3).



Εικόνα 3 Συχνότητες κληρονομικής θρομβοφιλίας με μη προκλητή και σχετιζόμενη με κίνδυνο φλεβοθρόμβωση σε ασθενείς νεότερους και μεγαλύτερους άνω των 40 ετών. MAIST

4) Η κληρονομική θρομβοφιλία ανιχνεύθηκε συχνά σε νεαρούς ασθενείς ακόμη και σε προκλητές θρομβώσεις συγκρινόμενοι με μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (42,9% vs 26,6%, $P< 0,001$) (Εικόνα 3). Ωστόσο, σε περιπτώσεις σχετιζόμενες με κακοήθεια η επίπτωση κληρονομικής θρομβοφιλίας ήταν σαφώς χαμηλότερη και η διαφορά ανάμεσα σε νέους και μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς ήταν μικρή (25,0 vs 20,1%).

5) Στις γυναίκες κάτω των 40 ετών με φλεβοθρόμβωση η χρήση αντισυλληπτικών ήταν συνήθης (57,8) και η πιθανότητα θρομβοφιλικής διαταραχής ήταν μεγάλη (57,9%). Η μετάλλαξη FVLEIDEN ήταν η πιο συχνή μορφή κληρονομικής θρομβοφιλίας και ανιχνεύθηκε σε 34,7% των γυναικών που χρησιμοποιούσαν αντισυλληπτικά , αλλά λογότερο συχνά σε γυναίκες που δεν χρησιμοποιούσαν (22, 9%). Πίνακας 1

6) Αντίστοιχα με την κληρονομική θρομβοφιλία, η συσχέτιση θετικού οικογενειακού ιστορικού με την εμφάνιση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης μειωνόταν με την πάροδο της ηλικίας. Αν και 39,1 % των ασθενών κάτω των 20 ετών είχαν τουλάχιστον έναν 1^ο βαθμού συγγενή με επεισόδιο θρόμβωσης, μόνο το 19,9 % των ασθενών άνω των 70 ετών είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Ακόμη η πιθανότητα ανεύρεσης κληρονομικής θρομβοφιλίας ήταν υψηλότερη ανάμεσα σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό συγκρινόμενοι με αυτούς με αρνητικό . (41,8% vs 32,4%, $P< 0,001$). Πίνακας 1

RIETE(*Thrombophilia and venous thromboembolism, RIETE experience 2012*).

Είναι διεθνής, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης ασθενών με οξεία φλεβοθρόμβωση, με σκοπό να συλλέξει και να αναλύσει δεδομένα σχετικά με θεραπευτικούς χειρισμούς,

παράγοντες με καλή ή κακή έκβαση αλλά όχι αποτελεσματικότητα ή ασφάλεια αντιπηκτικής αγωγής ή επάρκεια ελέγχου θρομβοφιλίας. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με οξεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή, οι οποίοι μετά την αρχική διάγνωση παρακολούθηθηκαν επί 3 μηνών καταγράφοντας παραμέτρους που σχετίζονταν με βασικά χαρακτηριστικά ασθενή, κλινική κατάσταση, υποκείμενα νοσήματα, κλινικά χαρακτηριστικά του θρομβοεμβολικού επεισοδίου, παράγοντες κινδύνου, θεραπεία που έλαβε ο ασθενής καθώς και η έκβαση κατά τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας. Προκλητή θεωρήθηκε η θρόμβωση επί παρουσίας πρόσφατου χειρουργείου (<2 μήνες), ακινησίας >4 μέρες, τραυματος, χρήση οιστρογόνων, κύηση/λοχεία, παρουσία φλεβικής ανεπάρκειας κάτω άκρων και σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις ως απρόκλητη. Ο θρομβοφιλικός έλεγχος περιλάμβανε μετάλλαξη για παράγοντα FVLEIDEN και FIIG20210A καθώς και έλεγχο αντισωμάτων για αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο ενώ οι μετρήσεις για παράγοντες πήξης ATIII, πρωτεΐνη C και S γινόνταν μετά το τέλος της αντιπηκτικής αγωγής. Έχουν δημοσιευτεί 2 σημαντικά άρθρα από την μελέτη RIETE σχετικά με επίπτωση θρομβοφιλίας στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.

Σύμφωνα με το πρώτο άρθρο (*Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry, 2009*), από τους 21.367 ασθενείς που συμμετείχαν, έγινε έλεγχος για θρομβοφιλία στους 4494 (21%) και από αυτούς οι 1456 (32%) ήταν θετικοί και οι 3038 (68%) αρνητικοί για θρομβοφιλική διαταραχή. Η πιο συχνή θρομβοφιλία ήταν η μετάλλαξη FV LEIDEN, το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και η μετάλλαξη προθρομβίνης. Τα αποτελέσματα ήταν τα εξής: 1) η επίπτωση θρομβοφιλικής διαταραχής επί εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ήταν 32%, που κυμαινόταν από 45% σε ασθενείς ηλικίας < 50 ετών (ανεξάρτητα από προηγούμενο θρομβοεμβολικό επεισόδιο) έως 26 % σε άτομα ηλικίας > 50 ετών, 2) Ένας στους 2 ασθενείς κάτω των 50 ετών ήταν θετικοί για θρομβοφιλική διαταραχή χωρίς διαφορές ανάμεσα σε προκλητή ή απρόκλητη ή υποτροπιάζουσα φλεβοθρόμβωση, 3) Αντίθετα μόνο 1 στους 4 ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών βρέθηκε θετικός ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου ή προηγούμενη φλεβοθρόμβωση.

Σύμφωνα με το δεύτερο άρθρο (*Clinical characteristics of patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and a first episode of venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Res 2010*), μέχρι τον Μάιο 2009, καταγράφησαν 22428 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης. Από αυτούς που υποβλήθηκαν σε έλεγχο θρομβοφιλίας, οι 345 θετικοί ήταν θετικοί σε FVLEIDEN, 261 στον FIIG20210A και 2399 αρνητικοί. Στις γυναίκες, το 62 % των φλεβοθρομβώσεων σχετίζεται με FVLEIDEN ή FIIG20210A, και 40 % στους άνδρες σχετίζεται με επίκτητο παράγοντα κινδύνου. Η κύηση ή αντισύλληψη σχετίζεται στο 63% και 67% αντίστοιχα. Οι ασθενείς με FVLEIDEN παρουσίασαν πνευμονική εμβολή λιγότερο συχνά με εκείνους με μετάλλαξη προθρομβίνης (31% vs 51%, $P < 0,001$), ή με αρνητικό έλεγχο θρομβοφιλίας (31% vs 45%). Επίσης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή και θετικότητα στον παράγοντα LEIDEN, εμφάνιζαν λιγότερο συχνά υποξαιμία από ότι εκείνοι με μετάλλαξη στην προθρομβίνη (4,5% vs 17%) ή με αρνητικό θρομβοφιλικό έλεγχο (4,5% vs 20%). Συμπερασματικά, τα περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε γυναίκες με μετάλλαξη FVLEIDEN ή FIIG20210A

σχετίζονται με επίκτητο θρομβοφιλικό παράγοντα (κύηση ή λοχεία). Μόνο 4,5 % των ασθενών με FVLEIDEN που εμφάνισαν πνευμονική εμβολή είχαν υποξαιμία.

EPCOT trial: *Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European prospective Cohort on thrombophilia. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). JThrombHaemost 2005; 3: 459–64.*

Ασυμπτωματικοί φορείς μελετήθηκαν σε 9 ευρωπαϊκά κέντρα λόγω ενός συμπτωματικού φορέα στην οικογένεια και τους παρακολούθησαν για 5,7 χρόνια, από τον Μάρτιο 1994 έως και τον Ιανουάριο 2001 και έγινε εκτίμηση του κινδύνου θρομβοεμβολικού επεισοδίου και θανάτου. Παρουσιάστηκαν δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο ενός πρώτου θρομβοεμβολικού επεισοδίου που σχετίζεται με κληρονομική θρομβοφιλία σε συγγενείς πιθανώς από θρομβοφιλικές οικογένειες που ήταν ασυμπτωματικοί κατά τη στιγμή της συμπερίληψης στη μελέτη. Τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:

1) Από τα 575 θρομβοφιλικά άτομα, 26 θρομβοφιλικά άτομα παρουσίασαν ένα πρώτο ΕΦΘ ή ΠΕ κατά την παρακολούθηση σε σύγκριση με επτά από τους 1118 μάρτυρες (4,5% vs 0,6%).

2) Η συχνότητα εμφάνισης ενός πρώτου DVT ή PE ήταν υψηλότερη στα θρομβοφιλικά άτομα από ό, τι στο ελέγχου, αντίστοιχα, 0,8% ετησίως (95% CI 0,5-1,2) σε σύγκριση με 0,1% ετησίως (95% CI 0,0-0,2)

3) Η επίπτωση ήταν χαμηλότερη για θρομβοφιλικά άτομα με τον παράγοντα V Leiden (0,1% ανά έτος) και υψηλότερο για θρομβοφιλικά άτομα με ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III (1,7% ανά έτος), σε άτομα με συνδυασμένα ελαττώματα (1,6% ανά έτος) και σε άνδρες (1,4% ανά έτος).

3) Το πρώτο θρομβοεμβολικό γεγονός συμβαίνει περίπου 20 χρόνια νωρίτερα σε ασθενείς με θρομβοφιλία συγκριτικά με ομάδα ασθενών χωρίς θρομβοφιλία.

Άλλες σχετικές δημοσιεύσεις με την παρούσα μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό:

1) Factor V Leiden in Greek thrombophilic patients: relationship with activated protein C resistance test and levels of thrombin-antithrombin complex and prothrombin fragment 1 + 2

Blood Coagul Fibrinolysis 1997 Nov;8(8):485-9

A F Lambropoulos, Z Foka, M Makris, M Daly, A Kotsis, P E Makris

Σε 172 ασθενείς με ανεξήγητη θρομβοφιλική τάση και σε 104 υγιείς ως δείγμα ελέγχου από την Ελλάδα, έγινε μέτρηση της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, της μετάλλαξης του παράγοντα FV LEIDEN, του συμπλέγματος θρομβίνης – αντιθρομβίνης (Thrombin – AntiThrombin complex, TAT), και των κλασμάτων προθρομβίνης (F1+2). Η

μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden βρέθηκε στο 31,9% όλων των ασθενών που εξετάστηκαν, στο 28,1% των μη σχετιζόμενων ασθενών με τεκμηριωμένη θρομβοφιλική τάση άγνωστης προέλευσης και στο 4,8% των υγιών μαρτύρων. Επιπλέον, δεν βρήκαμε καμία σημαντική διαφορά στα επίπεδα των TAT και F1 + 2 μεταξύ ασθενών με και χωρίς τη μετάλλαξη και δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των τιμών APC-R και των επιπέδων των TAT και των κλασμάτων F1+2.

2) Inherited thrombophilia screening in Greek women with recurrent fetal loss

A Mougouli, G Androutsopoulos, M Karakantza, E Theodori, G Decavalas, N Zoumbos

ClinExpObstetGynecol. 2008;35(3):172-4

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει τον επιπολασμό του παράγοντα VLeiden (FVL), του γονιδίου προθρομβίνης G20210A (PTG) και των μεταλλάξεων μεθυλενοτετραϋδροφολικού (MTHFRC677T) σε γυναίκες από τη Νοτιοδυτική Ελλάδα με επαναλαμβανόμενη απώλεια εμβρύου και αρνητικό ατομικό θρομβοεμβολικό ιστορικό. Σε 212 γυναίκες με καθέξιν αποβολές και 181 γυναίκες με τουλάχιστον δύο εγκυμοσύνες με φυσιολογικό αποτέλεσμα και κανένα ιστορικό απώλειας εγκυμοσύνης διερευνήθηκαν για τις συχνότερες θρομβοφιλικές μεταλλάξεις (FVL, FII, MTHFRC677T). Ανιχνεύθηκε παθολογικός γονότυπος σε 49 γυναίκες της ομάδας μελέτης (23,1%) και σε 41 γυναίκες της ομάδας ελέγχου (22,6%). Το συμπέρασμα ήταν ότι ο έλεγχος της κληρονομικής θρομβοφιλίας δεν ενδείκνυται ως αρχική προσέγγιση σε ελληνικές γυναίκες με καθέξιν αποβολές και αρνητικό ατομικό θρομβοεμβολικό ιστορικό.

3)Prevalence of Genetic Mutations That Predispose to Thrombophilia in a Greek Cypriot Population Katerina Angelopoulou, Ph.D., Andrew Nicolaides, FRCS, and C. Constantinou Deltas, Ph.D.

Clin Appl Thromb Hemost. 2000 Apr;6(2):104-7

Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε ο επιπολασμός των πιο συχνών θρομβογονικών μεταλλάξεων σε έναν ελληνοκυπριακό πληθυσμό: τη μετάλλαξη παράγοντα FVLeiden, τη μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο προθρομβίνης και τη μετάλλαξη C677T στην αναγωγή μεθυλενοτετραϋδροφολικού (MTHFR). Και οι τρεις παραλλαγές έχουν τεκμηριωθεί ότι είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις. Εξετάστηκαν ενενήντα άτομα άσχετα μεταξύ τους. Η μετάλλαξη Leiden βρέθηκε σε 11 άτομα (12,2%) με ετεροζυγωτία και σε ένα (1,1%) σε ομοζυγωτία. Επτά άτομα (7,8%) ήταν ετερόζυγα για την παραλλαγή G20210A στην προθρομβίνη ενώ δεν εντοπίστηκαν ομοζυγώτες. Η μετάλλαξη C677T στο MTHFR βρέθηκε σε 40 άτομα στην ετερόζυγη κατάσταση (44,4%) και σε 16 άτομα στην ομόζυγη κατάσταση (17,8%). Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι οι Ελληνοκύπριοι έχουν αυξημένη συχνότητα θρομβογενών μεταλλάξεων και υποδηλώνουν ότι ο έλεγχος αυτών των μεταλλάξεων πρέπει να εξεταστεί σοβαρά, ειδικά όταν προγραμματίζεται χειρουργική επέμβαση ή εγκυμοσύνη. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη για τη συχνότητα των μεταλλάξεων σε παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν για θρομβοφιλία στο νησί της Κύπρου.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο στόχος αυτής της μελέτης είναι να συλλέξει δεδομένα από μια ομάδα 100 ασθενών που εμφάνισαν θρομβοεμβολικό επεισόδιο και να υπολογιστεί η επίπτωση αλλά και ο ρόλος ύπαρξης θρομβοφιλίας, κληρονομικής ή επίκτητης στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Επιπλέον υπολογίστηκε, η σχέση θρομβοφιλίας και με άλλους παράγοντες όπως σχέση με προκλητά ή απρόκλητα επεισόδια, το είδος της θρομβοφιλίας (επίκτητη ή κληρονομική), την ηλικία εμφάνισης, την ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού, τις τυχόν υποτροπές, την θέση θρόμβωσης (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή). Όλοι οι ασθενείς παρείχαν γραπτή, ενημερωμένη συγκατάθεση.

2.2 ΜΕΘΟΔΟΙ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ

Στην μελέτη επιλέχθηκαν και καταγράφησαν συνολικά 100 ασθενείς, που βρίσκονται υπό τακτική παρακολούθηση σε εξωτερικό αιματολογικό ιατρείο (τρία διαφορετικά ιατρεία σε Θεσσαλονίκη, Πύργο και Πάτρα) για ένα ή και περισσότερα επεισόδια φλεβοθρόμβωσης. Συγκεκριμένα επιλέχθηκαν ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση κάτω άκρων, πνευμονική εμβολή, θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου, θρόμβωση υποκλειδίου/μασχαλιαίας/σφαγίτιδας, πυλαίας και σπληνικής.

Καταγράφησαν στοιχεία σχετικά με χαρακτηριστικά του ασθενή: ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος (BMI), ατομικό ιστορικό, οικογενειακό ιστορικό, χαρακτηριστικά θρομβωτικού επεισοδίου όπως θέση (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση κάτω άκρου ή σπλαχνικού αγγείου ή πνευμονική εμβολή), πρώτο επεισόδιο ή υποτροπιάζον, αν ήταν προκλητή ή απρόκλητη η θρόμβωση, παρουσία επίκτητων παραγόντων θρομβωτικού κινδύνου όπως κάπνισμα, παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, κύηση/λοχεία, χρήση αντισυλληπτικών, είδος θρομβοφιλίας όπως αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο επί επίκτητης και μεταλλάξεις παραγόντων πήξης FVLEIDEN, FIIIG202109A, MTHFRT677C, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S, ATII. Επί κληρονομικής θρομβοφιλίας, καθώς και την ύπαρξη κακόηθους νεοπλασματος και μοριακός έλεγχος JAK2V617F για τυχόν μυελομυελοπλαστικό σύνδρομο.

Δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου (control), δηλαδή ομάδα ασθενών με επίκτητο ή κληρονομικό θρομβοφιλικό παράγοντα χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου. Επίσης, δεν καταγράφηκε το είδος και η διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής καθώς και η έκβαση θεραπείας και νόσου.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ

Σε όλους τους ασθενείς με συμπτώματα, η οξεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ) ή πνευμονική εμβολή (PE), επιβεβαιώθηκε με κλινική εξέταση, έλεγχος πηκτικότητας (PT, PTT, D-Dimer's, ινοδωγόνο, γενική αίματος) και με απεικονιστικές δοκιμές

υπερηχογραφία Doppler επί υποψίας ΕΦΘ, και αξονική αγγειογραφία θώρακος ή/και σπινθηρογράφημα αερισμού/αιματώσεως πνευμόνων επί υποψίας ΠΕ. Σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με φλεβοθρόμβωση ή/και θετικό οικογενειακό ιστορικό έγινε πλήρης έλεγχος για κληρονομική και επίκτητη θρομβοφιλία και σε ορισμένους περαιτέρω έλεγχος για κακοήθεια.

ΠΡΟΚΛΗΤΗ – ΑΠΡΟΚΛΗΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Κάθε θρομβοεμβολικό επεισόδιο θεωρήθηκε προκλητό εάν σχετιζόταν με έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: μακροχρόνια ταξίδια (> 6 ώρες), χειρουργική επέμβαση εντός των προηγούμενων 4 εβδομάδων, ακινητοποίηση για περισσότερο από 3 ημέρες, οξεία ή χρόνια φλεγμονώδης νόσος, ενεργή κακοήθης νόσος τη στιγμή της εκδήλωσης ΕΦΘ ή διάγνωση της εντός 6 μηνών μετά το συμβάν ΕΦΘ ή υπό χημειοθεραπευτική αγωγή, λήψη από του στόματος αντισυλληπτικής αγωγής ή εγκυμοσύνη/λοχεία. Όλες οι υπόλοιπες περιπτώσεις ταξινομήθηκαν ως μη προκλητές φλεβοθρομβώσεις.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ – ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Όλοι οι ασθενείς που επιλέχθηκαν και καταγράφηκαν στην βάση δεδομένων είχαν υποβληθεί σε έλεγχο θρομβοφιλίας (100%). Ο έλεγχος για θρομβοφιλία περιελάμβανε δοκιμές για τη μετάλλαξη FV R506Q (παράγοντας V Leiden [FVL]), το FII μετάλλαξη G20210A (προθρομβίνη), το MTHFRC677T και την παραλλαγή A1298C, αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα (APL) όπως αντιπηκτικό του λύκου, αντκαρδιολιπινικά αντισώματα IgG/IgM, αντί-β2γλυκοπρωτεΐνη IgG/ IgM και οι δραστηριότητες της πρωτεΐνης C (PC), της πρωτεΐνης S (PS) και αντιθρομβίνη (ATIII). Η κληρονομική θρομβοφιλία ορίστηκε ως η παρουσία των μεταλλάξεων FV R506Q ή FII G20210A ή ως έλλειψη AT, PC ή PS.

Ο έλεγχος θρομβοφιλίας έγινε με παρόμοιες μεθόδους σε όλους του ασθενείς. Ειδικότερα, για την ανίχνευση των μεταλλάξεων FV Leiden G1691A, FII prothrombin G20210A, MTHFRC677T*, MTHFRA1298C στο προς εξέταση δείγμα πραγματοποιήθηκαν οι εξής διαδικασίες:

1) Απομόνωση DNA με χρήση του NucleoSpin DX Blood kit της Macherey Nagel**.

2) Η ανίχνευση και η γονοτύπηση των 13 μεταλλάξεων/πολυμορφισμών γίνεται με την μέθοδο του αντίστροφου υβριδισμού και χρήση των αντιδραστηρίων του CVD Strip Assay GCR, Vienna Lab σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Λειτουργικές δοκιμασίες για ATIII, PC, PS πραγματοποιήθηκαν σε δείγματα πλάσματος που ελήφθησαν από αίμα αντιπηκτικό με κιτρικό νάτριο. Η ανεπάρκεια ATIII, της PC ή της PS διαγνώστηκε εάν οι δραστηριότητες ήταν επανειλημμένα κάτω από το χαμηλότερο τιμές αναφοράς (δηλαδή, AT <86%, PC <74% και PS <70% σε άνδρες και <60% στις γυναίκες). Όλες οι λειτουργικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σε αναλυτή πήξης STA (Roche). Τα επίπεδα APL προσδιορίστηκαν σύμφωνα στα διεθνή κριτήρια της επιτροπής

επιστημονικής και τυποποίησης του ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Για την ανίχνευση αντιπηκτικών του λύκου χρησιμοποιήθηκε απλοποιημένη εξέταση DiluteRussell's ViperVenom (DRVVT) και χρησιμοποιήθηκε το αντιδραστήριο ανίχνευσης LA1 και το αντιδραστήριο επιβεβαίωσης LA2 σε εξετάσεις πήξης ενός σταδίου . (LA 1 screening Reagent / LA 2 Confirmation Reagent , SIEMENS). Τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACL) μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας έναν ενζυμικό ανοσοπροσροφητικό προσδιορισμό και μόνο μεσαίοι ή υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων (δηλαδή, επίπεδα πάνω από 20 u/ml) θεωρήθηκαν θετικά. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν θετικοί για APL εάν διενεργήθηκαν τουλάχιστον δύο εξετάσεις σε μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων και παρήγαγαν παθολογικά αποτελέσματα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ανάλυση έγινε με περιγραφική στατιστική με εφαρμογή συχνοτήτων για δυαδικές μεταβλητές και μέσων τιμών, σταθερές απόκλισης και εύρος τιμών για συνεχείς μεταβλητές. Επιπλέον, δημιουργήθηκαν ομάδες βασιζόμενες σε παράγοντες όπως η ηλικία (ηλικία ≤ 40 ετών και >40 ετών), η κληρονομικής θρομβοφιλία (παρουσία ή απουσία) , η επίκτητη θρομβοφιλία (παρουσία ή απουσία) και η ταξινόμηση του ΦΘΕ (απρόκλητο ή προκλητό) και έγινε σύγκριση μεταξύ των ομάδων με χ^2 τεστ για δυαδικές μεταβλητές ή t-test για συνεχείς μεταβλητές. Η σύγκριση των συσχετισμών εκφράστηκε με odds ratio (OR), και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [95% confidence interval (CI)].

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του προγράμματος SPSS v26 (SPSS Inc.).

Τα αποτελέσματα θεωρούνταν στατιστικά σημαντικά όταν $P < 0.05$.

2.3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην μελέτη αυτή συμπεριλήφθησαν συνολικά 100 άτομα, από τους οποίους 47% ήσαν άνδρες και 53% γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 44,72 έτη (εύρος 15-76), την χρονική στιγμή του πρώτου θρομβωτικού γεγονότος. Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων και ο επιπολασμός των τεκμηριωμένων παραγόντων κινδύνου για ΦΘΝ απεικονίζονται στον Πίνακα 2. Το 35 % των ασθενών ήσαν υπέρβαροι και το 35% αντιμετώπιζαν πρόβλημα παχυσαρκίας. Στο 57% των περιπτώσεων υπήρχε θετικό ατομικό ιστορικό όπως σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, υπερλιπιδαιμία καθώς και άλλου τύπου νοσήματα (Ιδιοπαθής φλεγμονώδη νόσος εντέρου, εκκολπωμάτωση εντέρου, ρευματοπάθεια και λιγότερο συχνά κακοήθεια). Θετικό οικογενειακό ιστορικό, δηλαδή επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής οξύ ισχαιμικό επεισόδιο σε άτομο < 65 ετών σε 1^ο βαθμού συγγενή, συνυπήρχε στο 30% των περιπτώσεων. Περίπου οι μισοί ασθενείς (51%) εμφανίστηκαν με εικόνα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης κάτω άκρου πιο συχνά ή θρόμβωση πυλαίας, υποκλειδίου ή φλεβωδών κόλπων σπανιότερα, ενώ με εικόνα πνευμονικής εμβολής εμφανίστηκε το 25% των περιπτώσεων. Ταυτόχρονη διάγνωση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής υπήρχε στο 26% των ασθενών. Υποτροπές σημειώθηκαν στο 26 % των περιπτώσεων.

Πίνακας 2 Χαρακτηριστικά της ομάδας πληθυσμού (N=100)

Χαρακτηριστικά	% ή Μέση τιμή (σταθερά απόκλισης) (Min-Max)
Ηλικία θρόμβωσης	44.72 (±16.21) (15-76)*
Ηλικία ≤40 ετών	48%
Βάρος Σώματος (kg)	85.86 (±19.53) (53-160)*
BMI (N=91)	29.46 (±6.65) (20.02-56.27)*
Νορμοβαρείς (<25 kg/m ²)	21 (23.1%)
Υπέρβαροι (25-29.99 kg/m ²)	35 (38.5%)
Παχύσαρκοι (>30kg/m ²)	35 (38.5%)
Φύλο	Α: 47% Γ: 53%
Κάπνισμα	Καπνιστές: 35%
Θετικό Ατομικό Ιστορικό	57%
Σακχαρώδης Διαβήτης	9%
Αρτηριακή Υπέρταση	23%
Στεφανιαία Νόσος	6%
Δυσλιπιδαιμία	22%
Άλλα Νοσήματα	42%

Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό	30%
Κύηση	10%
Λοχεία	6%
Λήψη Αντισυλληπτικών	5%
Απρόκλητη Θρόμβωση	64%
Είδος Θρόμβωσης	
Εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ)	51%
Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ)	25%
ΕΦΘ +ΠΕ	24%
Επαναλαμβανόμενο Επεισόδιο Θρόμβωσης	26%
Ταυτόχρονη εμφάνιση ΕΦΘ +ΠΕ	26%
Κληρονομική Θρομβοφιλία	52%
Επίκτητη Θρομβοφιλία	31%

* Μέση τιμή (σταθερά απόκλισης) (Min-Max)

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ

Δεδομένα από τον έλεγχο για κληρονομική θρομβοφιλία(FVLEIDEN, FIIG20210A, πρωτεΐνηC, πρωτεΐνη S, ATIII) είχαμε και στους 100 ασθενείς της μελέτης, ενώ για επίκτητη θρομβοφιλία (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο)στους 99. Κληρονομική θρομβοφιλία ανιχνεύθηκε στο 52% των ασθενών με υπεροχή ετεροζυγωτίας FVleiden(29%) ενώ η ομοζυγωτία διαγνώσθηκε στο3%ενώ για τον παράγοντα II σε ετεροζυγωτία FVIIG20210A (20%). Επίκτητη θρομβοφιλία ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 31%με υπεροχή αντιπηκτικό του λύκου σε ποσοστό 22%. Τα αποτελέσματα παρατίθενται αναλυτικά στον Πίνακα 3 και στον Πίνακα 4.

Πίνακας 3 Παρουσία Παραγόντων Κληρονομικής Θρομβοφιλίας στον υπό μελέτη πληθυσμό

Θρομβοφιλικός Παράγοντας	Ποσοστό Παρουσίας στον πληθυσμό (N=100) n, (%)
Οποιοσδήποτε Παράγοντας Κληρονομικής Θρομβοφιλίας	52 (52%)
FV Leiden	
Ετεροζυγώτες	29 (29%)
Ομοζυγώτες	3 (3%)
FII G20210A	

Ετεροζυγώτες	20 (20%)
Ομοζυγώτες	0
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης (ATIII) (N=99)	1 (1%)
Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης S (N=99)	2 (2%)
Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης C	0%

Πίνακας 4 Παρουσία Παραγόντων Επίκτητης Θρομβοφιλίας του υπό μελέτη πληθυσμού

Θρομβοφιλικός Παράγοντας	Ποσοστό Παρουσίας στον πληθυσμό (N=99) n, (%)
Οποιοσδήποτε Παράγοντας Επίκτητης Θρομβοφιλίας	31 (31.3%)
Αντιπηκτικό λύκου (LA)	22 (22.2%)
Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης IgM	10 (10.1%)
Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης IgG	12 (12.1%)
Αντισώματα έναντι β2 γλυκοπρωτεΐνης (β2-GPI) IgM	7 (7.1%)
Αντισώματα έναντι β2 γλυκοπρωτεΐνης (β2-GPI) IgG	5 (5.1%)

Σχετικά με άλλους παράγοντες κινδύνου λιγότερα σημαντικούς όπως η μετάλλαξη MTHFR C677T ανιχνεύθηκε σε ομοζυγωτία σε ποσοστό 14% και σε ετεροζυγωτία στο 32 % των ασθενών. Η μετάλλαξη JAK2V617F που ανευρίσκεται στα χρόνια μυελουπερπλαστικά σύνδρομα και αποτελεί ισχυρό θρομβογόνο παράγοντα ανιχνεύθηκε σε μόλις 2 ασθενείς. Η υπερομοκυστειναιμία, που αποτελεί επίσης θρομβογόνο παράγοντα τόσο για φλεβικές όσο και για αρτηριακές θρομβώσεις ανιχνεύθηκε στο 50% των ασθενών με φλεβοθρόμβωση. Τα αποτελέσματα παρατίθενται αναλυτικά στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Άλλοι παράγοντες θρομβωτικού κινδύνου

Θρομβοφιλικός Παράγοντας	Ποσοστό Παρουσίας στον πληθυσμό (N=100) n, (%)
MTHFR C677T	
Ετεροζυγώτες	32 (32%)
Ομοζυγώτες	14 (14%)

MTHFR A1298C	
Ετεροζυγώτες	25 (25%)
Ομοζυγώτες	4 (4%)
Θετικό JAK2 (N=98)	2 (2%)
Ομοκυστεΐνη ορού >14μmol/L* (N=92)	46 (50%)

*Ως ανώτατη φυσιολογική τιμή ορίστηκε η τιμή 14 μmol/L

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

Ο υπό μελέτη πληθυσμός των 100 ασθενών χωρίστηκε με βάση το όριο ηλικίας των 40 ετών σε δύο υποομάδες, σε ασθενείς ≤ 40 και σε ασθενείς > 40 ετών όταν εμφάνισαν το πρώτο επεισόδιο ΦΘΕ και υπολογίστηκε ο επιπολασμός της κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας στην θρομβοεμβολική νόσο. Από την σύγκριση των παραγόντων ανάμεσα στις δύο ηλικιακές ομάδες δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον επιπολασμό της κληρονομικής θρομβοφιλίας. Η μετάλλαξη FVLEIDEN, που αποτελεί την πιο συχνή μορφή κληρονομικής θρομβοφιλίας ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 32%, χωρίς ιδιαίτερη διαφορά στις δύο υποομάδες. Όσο για την επίκτητη θρομβοφιλία τα ποσοστά εμφάνισης του αντιπηκτικού του λύκου και των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων IgM ήσαν υψηλότερα στην ομάδα >40 ετών χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά (P 0,232 και P 0,093 αντίστοιχα) (Πίνακας 6).

Πίνακας 6 Επιπολασμός θρομβοφιλίας σύμφωνα με την ηλικία εμφάνισης του θρομβοεμβολικού επεισοδίου (N = 100)

	<40	>40	P-value
Οποιαδήποτε Κληρονομική Θρομβοφιλία	26	26	0.694
FV Leiden φορείς	13	19	0.392
FII G20210A φορείς	12	8	0.318
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III	0	1	0.99
Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης C	0	0	-
Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης S	2	0	0.233

Επίκτητη Θρομβοφιλία (οποιαδήποτε)	13	18	0.396
Αντιπηκτικό του λύκου	8	14	0.232
Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης IgM	2	8	0.093
Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης IgG	7	5	0.546
Αντισώματα έναντι β2 GPI IgM	0	7	0.13
Αντισώματα έναντι β2 GPI IgG	3	2	0.672
Άλλοι παράγοντες			
JAK2	0	2	0.496
Υπερομοκυστεϊναιμία	18	28	0.402
Θετικό οικογενειακό Ιστορικό	18	12	0.131

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Οι ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία και οξεία θρόμβωση αποτελούσαν το 52% του υπό μελέτη πληθυσμού. Ο επιπολασμός ήταν ο ίδιος και στις δύο ηλικιακές υπομάδες. Μη προκλητή θρόμβωση παρατηρήθηκε στο 59,6% των περιπτώσεων. Με βάση την θέση της θρομβώσης το 50% των εμβολών αφορούσαν το εν τω βαθει φλεβικό δίκτυο κάτω άκρων, σπλαχνικών αγγείων, υποκλείδιο, σφαγίτιδα, ενώ το ποσοστό των πνευμονικών εμβολών ανέρχεται στο 25 % των ασθενών. Τα χαρακτηριστικά της ομάδας πληθυσμού με κληρονομική θρομβοφιλία απεικονίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7 Χαρακτηριστικά της ομάδας πληθυσμού με κληρονομική θρομβοφιλία (N=52)

Χαρακτηριστικά	N (%) ή Μέση τιμή (σταθερά απόκλισης) (Min-Max)
Ηλικία θρόμβωσης	43.87 (± 16.56) (15-76)*
Ηλικία ≤ 40 ετών	26 (50%)
Βάρος Σώματος (kg)	87.35 (± 16.05) (53-130)*
BMI (N=48)	29.44 (± 6.25) (20.02-56.27)*
Νορμοβαρείς (< 25 kg/m ²)	9 (18.8%)
Υπέρβαροι (25-29.99 kg/m ²)	19 (39.6%)
Παχύσαρκοι (> 30 kg/m ²)	20 (41.7%)
Φύλο	A: 31 (59.6%) Γ: 21 (40.4%)
Κάπνισμα	Καπνιστές: 21 (40.4%)
Θετικό Ατομικό Ιστορικό	27 (51.9%)
Σακχαρώδης Διαβήτης	9.6%
Αρτηριακή Υπέρταση	21.2%
Στεφανιαία Νόσος	3.8%
Δυσλιπιδαιμία	19.2%
Άλλα Νοσήματα	28.8%
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό	19 (36.5%)
Κύηση	7 (13.5%)

Λοχεία	2 (3.8%)
Λήψη Αντισυλληπτικών	3 (5.8%)
Απρόκλητη Θρόμβωση	59.6%
Είδος Θρόμβωσης	
Εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ)	50%
Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ)	25%
ΕΦΘ +ΠΕ	25%
Επαναλαμβανόμενο Επεισόδιο Θρόμβωσης	28.8%
Ταυτόχρονη εμφάνιση ΕΦΘ +ΠΕ	25%

Με κριτήριο την παρουσία κληρονομικής θρομβοφιλίας η ομάδα των ασθενών (N=100) διαχωρίστηκε σε δύο ομάδες και έγινε σύγκριση των ομάδων αυτών. Από την σύγκριση που έγινε δεν φαίνεται η παρουσία της κληρονομικής θρομβοφιλίας να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ σε νεαρότερη ηλικία (< 40 ετών), σε παρουσία άλλων επιβαρυντικών παραγόντων όπως το κάπνισμα, το αυξημένο BMI, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, την κύηση και τη λοχεία ή τη λήψη αντισυλληπτικών. Επίσης, δεν φαίνεται η παρουσία κληρονομικής θρομβοφιλίας να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ επί θετικού ατομικού ιστορικού με νοσήματα όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης, η Αρτηριακή Υπέρταση, η Στεφανιαία Νόσος, η Δυσλιπιδαιμία και άλλα.

Από την σύγκριση αυτή, δεν φαίνεται επίσης να υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες στο είδος της θρόμβωσης, ενώ η παρουσία κληρονομικής θρομβοφιλίας δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ταυτόχρονης εμφάνιση ΕΦΘ και ΠΕ ή υποτροπή ΦΘΕ. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης αυτής φαίνονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8 Συσχέτιση κληρονομικής θρομβοφιλίας με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες

Παράγοντας	Κληρονομική Θρομβοφιλία (+) N=52	Κληρονομική Θρομβοφιλία (-) N=48	OR (95%CI)	P-value
Ηλικία <40	26	22	0.85 (0.39-1.86)	0.694
BMI 25-29.99	19	16		0.569

BMI >30	20	15		
Κάπνισμα	21	14	1.65 (0.72-1.59)	0.296
Θετικό Οικογενειακό Ιατρικό	19	11	1.94 (0.81-4.66)	0.190
Κύηση	7	3	2.33 (0.57-9.60)	0.32
Λοχεία	2	50	0.44 (0.08-2.52)	0.42
Αντισυλληπτικά	3	2	1.41 (0.23-8.81)	0.99
Θετικό Ατομικό Ιστορικό	27	25	0.65 (0.29-1.44)	0.32
Σακχαρώδης Διαβήτης	5	4	1.17 (0.30-4.64)	0.99
Αρτηριακή Υπέρταση	11	12	0.81 (0.032-2.05)	0.81
Στεφανιαία Νόσος	2	4	0.44 (0.08-2.52)	0.42
Δυσλιπιδαιμία	10	12	0.71 (0.28-1.85)	0.63
Άλλες	15	27	0.32 (0.14-0.72)	0.008
Απρόκλητη Θρόμβωση	31	33	0.67 (0.29-1.53)	0.41
Είδος Θρόμβωσης				
Εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ)	26	25		
Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ)	12	13		0.97
ΕΦΘ +ΠΕ	11	13		

Επαναλαμβανόμενο Επεισόδιο Θρόμβωσης	15	11	1.36 (0.55-3.36)	0.65
Ταυτόχρονη εμφάνιση ΕΦΘ +ΠΕ	13	13	0.90 (0.37-2.19)	0.82

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Τα άτομα με φλεβοθρόμβωση και επίκτητη θρομβοφιλία αποτελούσαν το 31% του συνόλου. Από τα χαρακτηριστικά της ομάδας αυτής που αναγράφονται λεπτομερώς στον Πίνακας 9, αξίζει να σημειωθεί ότι μεγάλο ποσοστό (83,9%) αυτών παρουσίασαν απρόκλητη θρόμβωση.

Πίνακας 9 Χαρακτηριστικά της ομάδας πληθυσμού με επίκτητη θρομβοφιλία (N=31)

Χαρακτηριστικά	N (%) ή Μέση τιμή (σταθερά απόκλισης) (Min-Max)
Ηλικία θρόμβωσης	45.65 (± 15.50) (15-75)*
Ηλικία ≤ 40 ετών	13 (41.9%)
Βάρος Σώματος (kg)	89.34 (± 23.73) (58-160)*
BMI (N=29)	30.9 (± 8.36) (20.02-56.27)*
Νορμοβαρείς (< 25 kg/m ²)	7 (24.1%)
Υπέρβαροι (25-29.99 kg/m ²)	19 (20.7%)
Παχύσαρκοι (> 30 kg/m ²)	20 (55.2%)
Φύλο	A: 17 (54.8%) Γ: 14 (45.2%)
Κάπνισμα	Καπνιστές: 12 (38.7%)
Θετικό Ατομικό Ιστορικό	23 (74.2%)
Σακχαρώδης Διαβήτης	12.9%
Αρτηριακή Υπέρταση	22.6%
Στεφανιαία Νόσος	9.7%
Δυσλιπιδαιμία	22.6%
Άλλα Νοσήματα	48.4%
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό	8 (25.8%)
Κύηση	3 (9.7%)
Λοχεία	1 (3.2%)
Λήψη Αντισυλληπτικών	0
Απρόκλητη Θρόμβωση	83.9%
Είδος Θρόμβωσης	
Εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ)	51.6%
Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ)	12.9%
ΕΦΘ +ΠΕ	35.5%
Επαναλαμβανόμενο Επεισόδιο Θρόμβωσης	29%
Ταυτόχρονη εμφάνιση ΕΦΘ +ΠΕ	35.5%

* Μέση τιμή (σταθερά απόκλισης) (Min-Max)

Με κριτήριο την παρουσία επίκτητης θρομβοφιλίας η ομάδα ασθενών (N=100) διαχωρίστηκε σε δύο ομάδες και έγινε σύγκριση των ομάδων αυτών (Πίνακας 10). Από την ανάλυση αυτή, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που δεν είχαν επίκτητη θρομβοφιλία είχαν αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) ($P=0,04$). Επίσης, προέκυψε ότι οι ασθενείς με επίκτητο θρομβοφιλικό παράγοντα παρουσίαζαν 4,36 φορές πιο συχνά μη προκλητά φλεβοθρομβοεμβολικά επεισόδια συγκριτικά με την ομάδα που δεν είχε επίκτητη θρομβοφιλία ($P=0,006$), ενώ εν διεπιστώθηκε διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες σχετικά με την συχνότητα επανεμφάνισης της θρόμβωσης. Επίπρόσθετα, οι ασθενείς με επίκτητη θρομβοφιλία είχαν 3 φορές πιο συχνά θετικό ατομικό ιστορικό ($P=0.028$).

Πίνακας 10 Συσχέτιση επίκτητης θρομβοφιλίας με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες

Παράγοντας	Επίκτητη Θρομβοφιλία (+) N=31	Επίκτητη Θρομβοφιλία (-) N=68	OR (95%CI)	P-value
Φύλο	A: 17/ Γ:14	A: 30/ Γ: 38	1.54 (0.66-3.61)	0.388
Ηλικία <40	13	35	1.47 (0.62-3.46)	0.396
BMI 25-29.99	6	28		0.04
BMI >30	16	19		
Κάπνισμα	12	22	1.32 (0.55-3.20)	0.649
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό	8	21	0.78 (0.30-2.02)	0.643
Κύηση	3	7	0.93 (0.23- 3.88)	0.99
Λοχεία	1	5	0.42 (0.05-3.76)	0.662
Αντισυλληπτικά	0	5		0.321
Θετικό Ατομικό Ιστορικό	23	33	3.05 (1.20-7.76)	0.028
Σακχαρώδης Διαβήτης	4	5	1.87 (0.47-7.49)	0.455
Αρτηριακή Υπέρταση	7	16	0.95 (0.35-2.61)	0.99
Στεφανιαία Νόσος	3	3	2.31 (0.44-12.22)	0.374
Δυσλιπιδαιμία	7	14	1.13 (0.40-3.14)	0.797
Άλλες	15	26	1.51 (0.64-3.57)	0.384
Απρόκλητη Θρόμβωση	26	37	4.36 (1.50-12.70)	0.006
Είδος Θρόμβωσης				
Εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ)	16	35		
Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ)	4	20		0.093
ΕΦΘ +ΠΕ	11	13		
Επαναλαμβανόμενο Επεισόδιο	9	17	1.23 (0.48-3.17)	0.806

Θρόμβωσης				
Ταυτόχρονη εμφάνιση ΕΦΘ +ΠΕ	11	15	1.94 (0.77-4.94)	0.22

Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της επίκτητης θρομβοφιλίας και της απρόκλητης θρόμβωσης αναλύθηκε περαιτέρω, συσχετίζοντάς τους επιμέρους παράγοντες της επίκτητης θρομβοφιλίας με την απρόκλητη θρόμβωση. Από την ανάλυση αυτή φάνηκε ότι ο παράγοντας που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μη προκλητής φλεβοθρόμβωσης είναι το αντιπηκτικό του λύκου. Φαίνεται ότι η παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου σχετίζεται με 4.75 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης απρόκλητης θρόμβωσης (Πίνακας 11).

Πίνακας 11 Συσχέτιση παραγόντων επίκτητης θρομβοφιλίας με απρόκλητη φλεβοθρόμβωση

	Απρόκλητη (N=64)	Προκλητή (N=36)	OR (95% CI)	P-value
Επίκτητη Θρομβοφιλία (οποιαδήποτε)	26	5	4.357 (1.495-12.695)	0.006
Αντιπηκτικό του λύκου	19	3	4.75 (1.30-17.41)	0.13
Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης IgM	8	2	2.473 (0.496-12.338)	0.319
Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης IgG	10	2	3.21 (0.66-15.54)	0.202
Αντισώματα έναντι β2 GPIIgM	6	1	3.684 (0.426-31.896)	0.417

ΜΙΚΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Υπήρξε και μια άλλη υποομάδα ασθενών, αυτών με μικτή θρομβοφιλία δηλαδή με ταυτόχρονη ανεύρεση παθολογικού γονιδίου για FV ή FII και αντισωμάτων αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου, οι οποίοι αποτελούσαν το 14% του συνόλου. Τα χαρακτηριστικά της ομάδας αυτής παρατίθενται στον Πίνακα 12. Μελετώντας τον σχετικό πίνακα προκύπτει και εδώ υψηλό ποσοστό εμφάνισης απρόκλητου θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αν και πρόκειται για ένα πολύ μικρό αριθμό ασθενών.

Πίνακας 12 Χαρακτηριστικά της ομάδας πληθυσμού με μικτή θρομβοφιλία (κληρονομική και επίκτητη (N=14))

Χαρακτηριστικά	N (%) ή Μέση τιμή (σταθερά απόκλισης) (Min-Max)
Ηλικία θρόμβωσης	45.50 (±15.93) (15-73)*
Ηλικία ≤40 ετών	6 (42.9%)
Βάρος Σώματος (kg)	85.54 (±15.52) (65-130)*
BMI (N=14)	30.09 (±9.17) (20.02-56.27)*
Νορμοβαρείς (<25 kg/m ²)	3 (21.4%)
Υπέρβαροι (25-29.99 kg/m ²)	3 (21.4%)
Παχύσαρκοι (>30kg/m ²)	7 (92.9%)
Φύλο	A: 9 (64.3%) Γ: 5 (35.7%)
Κάπνισμα	Καπνιστές: 5 (35.7%)
Θετικό Ατομικό Ιστορικό	10 (71.4%)
Σακχαρώδης Διαβήτης	14.3%
Αρτηριακή Υπέρταση	21.4%
Στεφανιαία Νόσος	7.1%
Δυσλιπιδαιμία	28.6%
Άλλα Νοσήματα	21.4%
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό	5 (35.7%)
Κύηση	2 (14.3%)
Λοχεία	1 (7.1%)
Λήψη Αντισυλληπτικών	0
Απρόκλητη Θρόμβωση	78.6%
Είδος Θρόμβωσης	

Εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ)	42.9%
Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ)	21.4%
ΕΦΘ +ΠΕ	35.7%
Επαναλαμβανόμενο Επεισόδιο Θρόμβωσης	28.6%
Ταυτόχρονη εμφάνιση ΕΦΘ +ΠΕ	35.7%

* Μέση τιμή (σταθερά απόκλισης) (Min-Max)

ΑΠΟΥΣΙΑ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ

Τέλος, μελετήθηκε και υποομάδα ασθενών με φλεβοθρομβοεμβολικό επεισόδιο στους οποίους δεν ανευρέθηκε κάποιος επίκτητος ή κληρονομούμενος θρομβοφιλικός παράγοντας. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν το 30 % του συνόλου. Τα χαρακτηριστικά της υποομάδας αυτής αναγράφονται στον Πίνακα 13. Με βάση τον μοριακό έλεγχο της κληρονομικής θρομβοφιλίας σχεδόν όλοι παρουσίαζαν βλάβη στο γονίδιο MTHFR C677T ή/και A1298T είτε ως ετεροζυγώτες είτε ως ομοζυγώτες. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη όταν ανιχνεύεται, δεν αποτελεί ούτε σοβαρού ούτε ενδιαμέσου κινδύνου θρομβοφιλία, αλλά προδιαθέτει σε θρόμβωση όταν συνοδεύεται από υπερομοκυστεϊναιμία.

Υπερομοκυστεϊναιμία παρατηρήθηκε στο 60% των ασθενών της ομάδας αυτής.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι στην ομάδα αυτή επικρατούν οι γυναίκες με ποσοστό 73.3%.

Πίνακας 13 Χαρακτηριστικά της ομάδας πληθυσμού χωρίς θρομβοφιλία (N=30)

Χαρακτηριστικά	N (%) ή Μέση τιμή (σταθερά απόκλισης) (Min-Max)
Ηλικία θρόμβωσης	44.97 (±16.27) (17-76)*
Ηλικία ≤40 ετών	15 (50%)
Βάρος Σώματος (kg)	79.54 (±17.54) (56-120)*
BMI (N=26)	28.37 (±6.61) (20.57-49.77)*
Νορμοβαρείς (<25 kg/m ²)	8 (26.7%)
Υπέρβαροι (25-29.99 kg/m ²)	12 (40%)
Παχύσαρκοι (>30kg/m ²)	6 (20%)
Φύλο	Α: 8 (26.7%) Γ: 22 (73.3%)
Κάπνισμα	Καπνιστές: 6 (20%)
Θετικό Ατομικό Ιστορικό	16 (53.3%)
Σακχαρώδης Διαβήτης	6.7%
Αρτηριακή Υπέρταση	26.7%
Στεφανιαία Νόσος	6.7%
Δυσλιπιδαιμία	26.7%

Άλλα Νοσήματα	46.7%
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό	7 (23.3%)
Κύηση	2 (6.7%)
Λοχεία	4 (13.3%)
Λήψη Αντισυλληπτικών	2 (6.7%)
Απρόκλητη Θρόμβωση	56.7%
Είδος Θρόμβωσης	
Εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ)	50%
Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ)	33.3%
ΕΦΘ +ΠΕ	16.7%
Επαναλαμβανόμενο Επεισόδιο Θρόμβωσης	20%
Ταυτόχρονη εμφάνιση ΕΦΘ +ΠΕ	23%
Ομοκυστεϊνή >14	18 (60%)
JAK2	1 (3.3%)
MTHFR C677T	
Wt/wt	13 (43.3%)
Mut/wt	11 (36.7%)
Mut/mut	6 (20%)
MTHFR A1298T	
Wt/wt	18 (60%)
wt/mut	10 (33.3%)
Mut/mut	2 (6.7%)

* Μέση τιμή (σταθερά απόκλισης) (Min-Max)

2.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της ανάλυσης αυτής ήταν η αποτύπωση της επίπτωσης των παραγόντων κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας σε πληθυσμό ασθενών με φλεβοθρομβοεμβολική νόσο. Συνολικά, εντάχθηκαν, καταγράφηκαν και αναλύθηκαν τα δεδομένα 100 ασθενών. Στην ομάδα αυτή, η παρουσία οποιουδήποτε θρομβοφιλικού παράγοντα παρατηρήθηκε σε ποσοστό 70% και ειδικότερα η κληρονομική θρομβοφιλία στο 51%, η επίκτητη θρομβοφιλία στο 31% , μικτή θρομβοφιλία (κληρονομική και επίκτητη) στο 14% ενώ σε ποσοστό 30% δεν εντοπίστηκε καμία θρομβοφιλική διαταραχή. Το αποτέλεσμα μας δεν απέχει σημαντικά από άλλες μεγαλύτερες μελέτες που ασχολήθηκαν στο παρελθόν με την επίπτωση και επιπολασμό της θρομβοφιλίας στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, όπως η MAISTHROREGISTRY, που καταδεικνύουν το ποσοστό επίπτωσης οποιουδήποτε θρομβοφιλικού παράγοντα μέχρι και 61%⁷⁶.

Επίσης, στον πληθυσμό των ασθενών που μελετήθηκε, η συχνότερη κληρονομική θρομβοφιλία που καταγράφηκε είναι η ετεροζυγωτία FVLEIDEN και FIIIG20210A ενώ η συχνότερη επίκτητη θρομβοφιλία είναι η παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου. Το εύρημα αυτό συνάδει με τα αντίστοιχα ευρήματα μελετών με μεγάλες ομάδες πληθυσμού^{48,49,76}

Η επίκτητη θρομβοφιλία βρέθηκε σε μικρότερο ποσοστό (31%) με κύρια εκδήλωση το πρωτοπαθές ή το δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο στα πλαίσια ρευματολογικού νοσήματος. Στατιστικά σημαντικό εύρημα αποτέλεσε το υψηλό ποσοστό απρόκλητων θρομβώσεων στην επίκτητη θρομβοφιλία. Η θρομβογένεση ή καλύτερα η ανοσοθρόμβωση, στους ασθενείς αυτούς οφείλεται σε πολλαπλούς παθογενετικούς μηχανισμούς λόγω ετερογένειας των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Βλάβη ενδοθηλίου, διαταραχή αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση φλεγμονωδών παραγόντων και συμπληρώματος είναι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί θρόμβωσης. Αυτό μπορεί να εξηγήσει το υψηλό ποσοστό απρόκλητων επεισοδίων στην ομάδα της επίκτητης θρομβοφιλίας. Από τον επιμέρους έλεγχο των βασικών χαρακτηριστικών των ασθενών και των προδιαθεσικών παραγόντων διεπιστώθηκε ότι η παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου σχετίζεται με 4,75 φορές στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης απρόκλητης θρόμβωσης. Σχετικά με την απρόκλητη θρομβοεμβολή, η MAISTHROREGISTRY υποστηρίζει ότι οι ασθενείς κάτω των 40 ετών με απρόκλητη φλεβοθρόμβωση είχαν υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης κληρονομικής θρομβοφιλίας συγκρινόμενοι με μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (48% vs 34,1%)

Από τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, φαίνεται ότι ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) αποτελούσε σημαντικό προδιαθεσικό θρομβωτικό παράγοντα σε ασθενείς που δεν έχουν επίκτητη θρομβοφιλία (P=0,04).

Στην RIETEREGISTRY αλλά και την MAISTHRO φάνηκε ότι υπάρχει υπεροχή της κληρονομικής θρομβοφιλίας στους νέους ασθενείς με φθίνουσα πορεία τις επόμενες

ηλικιακές δεκαετίες. Σε αντίθεση με αυτές τις μελέτες, στον πληθυσμό που μελετήθηκε στην παρούσα έρευνα, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση κληρονομικής ή επίκτητης θρομβοφιλίας με την ηλικία, το φύλο και την ύπαρξη ή όχι θετικού οικογενειακού ιστορικού.

Επίσης στην ομάδα της κληρονομικής θρομβοφιλίας τα περισσότερα περιστατικά θρόμβωσης ήσαν προκλητά. Η γονιδιακή βλάβη σε παράγοντα πήξης σίγουρα αποτελεί ισχυρό θρομβοφιλικό παράγοντα. Αλλά για την κλινική έκδήλωση της θρόμβωσης παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο και οι επίκτητοι προδιαθεσικοί παράγοντες, πράγμα στο οποίο έχει αναφερθεί αρκετές φορές η βιβλιογραφία. Αυτό που έχει επίσης αναφερθεί είναι ότι η κληρονομική βλάβη και συγκεκριμένα η ομοζυγωτίες ή συνδυαστικές ετεροζυγωτίες παίζουν σημαντικό ρόλο στις υποτροπές θρομβοεμβολών πράγμα το οποίο δεν καταδείχθηκε στην δική μας μελέτη. Τα ποσοστά υποτροπών ήταν παρόμοια και στην ομάδα της κληρονομικής θρομβοφιλίας (28,8%) και στην ομάδα της επίκτητης (29%).

Είναι γενικά παραδεκτό από διαφορες δημοσιεύσεις ότι το ανδρικό φύλο , η απρόκλητη θρόμβωση, η κακοήθεια, η μετάλλαξη FVLEIDEN και FIIG20210A, PS, PC , ATIII καθώς και η τριπλή θετικότητα των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων αποτελούν ισχυρούς παράγοντες υποτροπής⁵². Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σχετικά με τους παράγοντες αυτούς.

Η παρούσα μελέτη είχε μερικές αδυναμίες οι οποίες πιθανόν να ευθύνονται για την ασυνέπεια μερικών αποτελεσμάτων σε σχέση με την βιβλιογραφία. Ο μικρός αριθμός της υπό μελέτης ομάδας αποτελεί βασικό μειονέκτημα. Συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν δεδομένα από 100 ασθενείς με οξεία ή αναφερόμενη στο ιστορικό τους φλεβοθρόμβωση από διαφορετικά εξωτερικά αιματολογικά ιατρεία. Βέβαια όλοι οι ασθενείς αυτοί είχαν πλήρη έλεγχος θρομβοφιλίας και δεν έλειπαν δεδομένα από τα συλλεγθέντα στοιχεία. Επίσης, δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου , δηλαδή ασυμπτωματικά άτομα, χωρίς ιστορικό θρόμβωσης που να έχουν οποιαδήποτε θρομβοφιλική διαταραχή ώστε να γίνει σύγκριση. Τότε ίσως να μπορούσαμε να είχαμε καλύτερη συσχέτιση κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου με παράγοντες όπως φύλο , ηλικία ,οικογενειακό ιστορικό, είδος θρομβοφιλίας.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή αποτελεί μια πρώτη προσπάθεια καταγραφής δεδομένων ασθενών με ΦΘΝ στον ελλαδικό πληθυσμό. Η επίπτωση της θρομβοφιλίας στην ομάδα αυτή του πληθυσμού ανέρχεται στο 70% και ειδικότερα η κληρονομική θρομβοφιλία στο 51% και η επίκτητη θρομβοφιλία στο 31%, ενώ μια μικρή ομάδα (30%) δεν είχε θρομβοφιλικό παράγοντα. Η παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απρόκλητων θρομβώσεων, ενώ φαίνεται ότι ο δείκτης μάζας σώματος αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε ασθενείς που έχουν επίκτητη θρομβοφιλία. Υπάρχει ανάγκη για συνέχιση της καταγραφής ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα ειδικά για τον ελληνικό πληθυσμό.

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brouwer JL, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, Van Der Meer J. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. *Ann Intern Med.* 2006; 145:807–815.
2. A Karasu, MJ Engbers, M Cushman, FR Rosendaal, AvanHylckamaVlieg. Genetic risk factors for venous thrombosis in the elderly in a case-control study *JThrombHaemost* . 2016 Sep;14(9):1759-64
3. Richard H. White, MD..The epidemiology of venous thromboembolism.*Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I4–I8
4. P M Mannucci. Venous thrombosis: the history of knowledge.*PathophysiolHaemostThromb* . Sep-Dec 2002;32(5-6):209-1
5. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia.*ThrombDiathHaemorrh.* 1965; 13:516-530.
6. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999; 353:1167-1173
7. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*1998; 92:2353-2358
8. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patient . *Br. J. Haematology* 2008;143 (3): 321-335.
9. Trevor Baglin 1, Elaine Gray, Mike Greaves, Beverley J Hunt, David Keeling, Sam Machin, Ian Mackie, Mike Makris, Tim Nokes, David Perry, R C Tait, Isobel Walker, Henry Watson. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* .2010 Apr;149(2):209-20
10. Thorelli E, Kaufman RJ, Dahlback B. Cleavage of factor V at Arg 506 by activated prothrombin C and the expression of anticoagulant activity of factor V. *Blood.* 1999; 93:2552- 2558.
11. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369:64-67
12. Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91:1396-1400.
13. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet.* 1995; 346:1133-1134.
14. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood.* 1995; 85:1504-1508
15. Norstrom E, Thorelli E, Dahlback B. Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge. *Blood.* 2002; 100:524-530.

16. Degen SJ, Davie EW. Nucleotide sequence of the gene for the human prothrombin. *Biochemistry*. 1987; 26:6165-6177.
17. Ehrenforth S, Ludwig G, Klinke S, et al. The prothrombin 20210 A allele is frequently coinherited in young carriers of the factor V Arg 506 to Gln mutation with venous thrombophilia. *Blood*. 1998; 91:2209-2210.
18. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 casecontrol studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *ThrombHaemost*. 2001; 86:809-816.
19. Susan M, Gregory P. MARELICH, Alejandro C. Arroliga, and Richard A. MATTHAY Hereditary Thrombophilia and Venous Thromboembolism
20. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol*. 1994; 87:106-112.
21. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *ThrombHaemost*. 1995; 73:87-93.
22. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *ClinHaematol*. 1981; 10:369-390
23. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *ThrombHaemost*. 1995; 73:87-93
24. Miletich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med*. 1987; 317:991-996
25. Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *ThrombHaemost*. 1997; 77:444-451.
26. Alhenc-Gelas M, Gandrille S, Aubry ML, Aiach M. Thirty-three novel mutations in the protein C gene. French INSERM network on molecular abnormalities responsible for protein C and protein S. *ThrombHaemost*. 2000 Jan;83(1):86-92.
27. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia*. 2008 Nov;14(6):1214-21
28. Mustafa S, Mannhalter C, Rintelen C, et al. Clinical features of thrombophilia in families with gene defects in protein C or protein S combined with factor V Leiden. *Blood CoagulFibrinol*. 1998; 9:85-89.
29. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3161-72.
30. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017 Oct 26;359:j4452
31. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annual Review of Nutrition*. 1999; 19:217-246
32. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *ThrombHaemost*. 1997; 78:523-526

33. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Gen Metab*. 1998; 64:169-172
34. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993; 270:2693-2698
35. Perla-Kaja J, Twardowski T, Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*. 2007; 32:561-572.
36. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med*. 1996; 2:386-389
37. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation*. 1997; 95:1777-1782
38. De Stefano V, Casorelli I, Rossi E, et al. Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2000; 26:305-311.
39. Castoldi E, Hackeng TM. Regulation of coagulation by protein S. *Curr Opin Hematol*. 2008 Sep; 15(5):529-36.
40. Dahlbäck B. Vitamin K-Dependent Protein S: Beyond the Protein C Pathway. *Semin Thromb Hemost*. 2018 Mar; 44(2):176-184.
41. Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscl Thromb*. 1992; 12:135-145.
42. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, van der Meer FJ, Colly LP, Trienekens PH, Poort SR, Reitsma PH, Vandenbroucke JP. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 85(10):2756-61. 1995 May 15
43. Zoller B, Svensson PJ, He X, Dahlback B. Identification of the same factor V mutation in 47 out of 60 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest* 1994, 94:2521-4
44. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001, 113(3):636-41.
45. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism – results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET Study). *Thromb Haemost* 1997, 77(3):444-51.
46. Mahasandana C, Veerakul G, Tanphaichitr VS, Suvatte V, Opartkiattikul N, Hathaway WE. Homozygous protein S deficiency: 7-year follow-up. *Thromb Haemost* 1996, 76(6):1122.
47. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4:295-306

48. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4:295–306
49. Mohammad Hassan A Noureldine, Wared Nour-Eldine, Munther A Khamashta, Imad Uthman. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 April; 48(5):860-866.
50. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cerverio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramon E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015; 74:1011–8.
51. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145–51
52. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:237–42
53. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38:333–8.
54. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011; 118:4714-4718
55. Duarte-Garcia A, Pham MM, Crowson CS, et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population based study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1545–52.
56. Inherited Thrombophilias in pregnancy, the American College of Obstetricians and Gynecologists. 2001; 124
57. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol*. 2008; 112:320.
58. Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost* 2003;1:1724-9. 10.1046/j.1538-7836.2003.
59. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
60. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med*. 2000; 342:424
61. Gerhardt A. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and puerperum. *NEGM*. 2000; 342:374-80
62. Inherited Thrombophilias in pregnancy, the American College of Obstetricians and Gynecologists. 2001; 124
63. Clowse ME, Magder L, Witter FR, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol*. 2006; 107:293-299

64. Gris JC, Bouvier S, Molinari N, et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2012; 119:2624-2632
65. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis Lyman GH. *Cancer* 2011;117:1334–1349;.
66. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. Di Nisio et al *ThrombHaemost* 2010 Apr;8(4):684-92.
67. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2002; 4: 465–73.
68. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005; 16: 696–701.
69. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis Alok A Khorana 1, Nicole M Kuderer, Eva Culakova, Gary H Lyman, Charles W Francis. *Blood* 2008 May 15;111(10):4902-7.
70. Falanga A. Thrombophilia in cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31:104-110
71. Scott, L.M., Tong, W., Levine, R.L., Scott, M.A., Beer, P.A., Stratton, M.R., Futreal, P.A., Erber, W.N., McMullin, M.F., Harrison, C.N., Warren, A.J., Gilliland, D.G., Lodish, H.F. & Green, A.R. (2007) JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *New England Journal of Medicine*, 356, 459–468
72. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood*. 2008; 111:4922-4929
73. Elliott, M.A. & Tefferi, A. (2005) Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *British Journal Haematology*, 128, 275–290.
74. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors and JAK2 mutation status. *Blood*. 2007; 109:2310-2313
75. Antonioli E, Guglielmelli P, Poli G, et al. Influence of JAK2V617F allele burden on phenotype in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2008; 93:41-48
76. Lea Weingarz, Jan Schwonberg, Marc Schindewolf, Carola Hecking, Zsuzsanna Wolf, Matthias Erbe, Adele Weber, Edelgard Lindhoff-Last and Birgit Linnemann. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *British Journal of Haematology*, 2013, 163, 655–665
77. Manuel Monreal, MD, Ph.D, Head of Section of Internal Medicine Raquel del Campo, MD, Department of Haematology Emmanouil Papadakis, MD, Ph.D, Head of Section of Haematology . Thrombophilia and venous thromboembolism: RIETE experience. / *Best Practice & Research Clinical Haematology* 25 (2012) 285–294

78. C. Y. VOSSEN,* J. CONARD, ! J. FONTCUBERTA, " M. MAKRIS,§ F. J. M. VAN DER MEER,– I. PABINGER,** G. PALARETI, !!! F. E. PRESTON,§ I. SCHARRER, " " J. C. SOUTO, " P. SVENSSON I. D. WALKER and F. R. R O S E N D A A L . Risk o f a first venous thrombotic event in carriers of a familial,thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). J Thromb Haemost 2005; 3: 459–64.